

2024 62 (2)

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»


www.artlegia.com

Искусство в каждом движении



Узнать больше

ОЛОКИЗУМАБ

первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для
терапии ревматоидного артрита¹, блокирующий
цитокин, а не рецептор²

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

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

ИЛ-интерлейкины

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

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее)

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

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

Данный материал является специализированным, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата, ARTLEGIA_19.01.2022.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИЯ 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. Берзарины, 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



научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2024;
62(2)

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. Лиля — 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. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
E. Feist — Professor of Medicine, Berlin, Germany
A.A. Aroyan — PhD, Yerevan, Armenia
Ch. T. Baimukhamedov — MD, Shymkent, Kazakhstan
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,
2024;62(2):131–244
© 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 29.04.2024
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

- Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии 135
Е.Л. Насонов, Т.С. Паневин, Е.А. Трошина

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Обзор рекомендаций 2022 Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению
глюкокортикоидного остеопороза: что нового? 145
Н.В. Торопцова, Е.Л. Насонов

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Интерлейкин 17 как центральный компонент патогенеза боли, связанной с иммуновоспалительным процессом:
новая «мишень» фармакотерапии 154
А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, Т.В. Дубинина

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Механизмы повреждения хряща при подагре и гиперурикемии 162
Е.В. Панина

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Сравнительная характеристика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением позвоночника ... 168
*Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева, Т.В. Дубинина, Л.Д. Воробьева, П.О. Трёмаскина, Е.М. Агафонова,
Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, К.В. Сахарова, А.О. Саблина, А.В. Смирнов, Ш.Ф. Эрдес,
М.М. Урумова, С.И. Глухова*
- Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация
с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания 176
*А.Б. Борисова, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, Т.М. Решетняк, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская,
Ф.А. Чельдиева, А.А. Абрамкин, А.Е. Зельтман, Е.Л. Насонов*
- Связь цитокинового профиля и антител к посттрансляционным модификациям белков у пациентов
с ревматоидным артритом (предварительные данные) 186
Д.А. Дибров, А.С. Авдеева, М.Е. Диатроптов, В.В. Рыбакова, Е.Л. Насонов
- Метотрексат и иммуногенность вакцин у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями 192
Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, Е.Л. Насонов
- Индексы активности поражения и повреждения кожи у пациентов с системной красной волчанкой —
CLASI и R-CLASI 203
А.А. Шумилова, Ф.А. Чельдиева, К.С. Нурбаева, Е.И. Травкина, Т.М. Решетняк

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчета-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20 —
новая форма аутовоспалительной патологии. Обзор литературы и описание случаев 216
*Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Е.Ю. Захарова, А.Н. Шаповаленко, С.Г. Раденска-Лоповок,
В.Г. Маткава, А.Н. Арефьева*

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Тотальное эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов при ревматоидном артрите:
тенденция настоящего времени 227
В.Н. Хлабощина, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, М.А. Макаров

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Рецидивирующий полихондрит (клинические наблюдения) 237
Е.Н. Скрябина, О.Л. Александрова, И.А. Романова, А.П. Ребров, Н.М. Никитина

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology 135
Evgeniy L. Nasonov, Taras S. Panevin, Ekaterina A. Troshina

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Review of 2022 American college of rheumatology (ACR) guideline for the prevention and treatment
of glucocorticoid-induced osteoporosis: what's new? 145
Natalia V. Toroptsova, Evgeny L. Nasonov

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Interleukin 17 as a central component of the pathogenesis of pain associated with immunoinflammatory process:
A new "target" of pharmacotherapy 154
Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Tatiana V. Dubinina

YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Mechanisms of cartilage damage in gout and hyperuricemia 162
Elena V. Panina

ORIGINAL RESEARCH

- Comparative characteristics of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement 168
*Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Tatiana V. Dubinina, Lyubov D. Vorobyeva, Polina O. Tremaskina,
Ekaterina M. Agafonova, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Ksenia V. Sakharova, Anastasiya O. Sablina,
Alexander V. Smirnov, Shandor F. Erdes, Margarita M. Urumova, Svetlana I. Glukhova*
- Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations
of the disease 176
*Anastasia B. Borisova, Tatiana A. Lisitsyna, Dmitry Yu. Veltishchev, Tatiana M. Reshetnyak, Olga F. Seravina,
Oksana B. Kovalevskaya, Fariza A. Cheldieva, Anton A. Abramkin, Artur E. Zeltyn, Evgeny L. Nasonov*
- Relation of cytokine profile and antibody values to post-translational protein modifications in patients
with rheumatoid arthritis (preliminary data) 186
Danil A. Dibrov, Anastasia S. Avdeeva, Mikhail E. Diatroptov, Valeriya V. Rybakova, Evgeny L. Nasonov
- Methotrexate and immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases 192
Boris S. Belov, Natalia V. Muravyeva, Evgeny L. Nasonov
- Indexes of skin activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus – CLASI and R-CLASI 203
*Anastasiia A. Shumilova, Fariza A. Cheldieva, Kamila S. Nurbaeva, Ekaterina I. Travkiva,
Tatiana M. Reshetnyak*

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Monogenic familial autoinflammatory Behçet-like syndrome/haploinsufficiency A20 syndrome is a new form
of autoinflammatory pathology. Literature review and description of cases 216
*Evgeny S. Fedorov, Svetlana O. Salugina, Ekaterina Yu. Zakharova, Anna N. Shapovalenko,
Stefka G. Radenska-Lopovok, Valeriia G. Matkava, Alia N. Arefieva*

RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- Total knee and hip replacement in rheumatoid arthritis: A current trend 227
Victoria N. Khlaboshchina, Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Maxim A. Makarov

CLINICAL OBSERVATION

- Relapsing polychondritis (clinical observations) 237
Elena N. Skryabina, Olga L. Aleksandrova, Irina A. Romanova, Andrey P. Rebrov, Natalia M. Nikitina

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии

Е.Л. Насонов¹, Т.С. Паневин^{1,2}, Е.А. Трошина³

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

«Дальневосточный государственный медицинский университет»

Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

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

²Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35

³Endocrinology Research Center 117036, Russian Federation, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11

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

Поступила 06.02.2024
Принята 04.03.2024

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1) являются эффективными препаратами для лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Результаты недавних исследований у пациентов с широким кругом иммуновоспалительных заболеваний свидетельствуют о важных плеiotропных механизмах действия этих препаратов, в первую очередь связанных с подавлением воспаления. В статье представлены новые данные, свидетельствующие о перспективах применения АрГПП-1 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, что диктует необходимость проведения клинических исследований.

Ключевые слова: ожирение, иммуновоспалительные ревматические заболевания, эксенатид, лираглутид, семаглутид, дулаглутид

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Паневин ТС, Трошина ЕА. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):135–144.

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS: PROSPECTS FOR USE IN RHEUMATOLOGY

Evgeniy L. Nasonov¹, Taras S. Panevin^{1,2}, Ekaterina A. Troshina³

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (ArGLP-1) are effective drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Recent studies in patients with a wide range of immunoinflammatory diseases suggest important pleiotropic mechanisms of action of these drugs, primarily related to the suppression of inflammation. The article presents new data indicating the prospects for the use of ArGLP-1 in immunoinflammatory rheumatic diseases, which dictates the need for clinical studies. GLP-1 receptor agonists are effective drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Recent studies in patients with a wide range of immune-mediated diseases suggest important pleiotropic mechanisms of action of these drugs, primarily related to the suppression of inflammation. The article presents new data indicating the prospects for the use of ArGLP-1 in immune-mediated rheumatic diseases, which dictates the need for clinical studies.

Key words: obesity, immune-mediated rheumatic diseases, exenatide, liraglutide, semaglutide, dulaglutide

For citation: Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):135–144 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-135-144

В последние годы в мире наблюдается бурный рост пациентов, страдающих ожирением, которое, по мнению Всемирной организации здравоохранения, определяется как пандемия XXI века [1]. Ожирение – важная причина инсулинорезистентности, которая в свою очередь относится к числу ключевых патогенетических механизмов сахарного диабета 2-го типа (СД2) и метаболического синдрома (МС) [2–4]. Кардинальной чертой ожирения является хроническое воспаление, рассматривающееся в рамках проблемы «иммунометаболизма» [5], объединяющего иммунологические и метаболические нарушения (metaflammation), ведущие к патологии жировой и мышечной ткани, поджелудочной железы, печени, мышц, суставов и иммунной системы [6]. Медицинские и социальные последствия ожирения определяются участием в развитии широкого круга хронических заболеваний человека, представленных в большинстве разделов клинической медицины, каждое из которых в свою очередь вносит вклад в заболеваемость, инвалидность и летальность у пациентов. Наряду с СД2 и его осложнениями, к последствиям

ожирения относят кардиометаболические заболевания, хронические заболевания почек, неалкогольную жировую болезнь печени, депрессию, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), а также остеоартрит (ОА) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания [7, 8].

В ревматологии проблема ожирения занимает особое место, что связано со многими обстоятельствами:

- Ожирение – один из наиболее важных факторов риска развития, прогрессирования и тяжести ОА как нагрузочных (коленные, тазобедренные и др.), так и ненагрузочных (кисти) суставов [9] и ассоциируется с метаболическим эндотипом этого заболевания [10].

- Пациенты с ОА и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) имеют общие факторы риска развития ожирения, связанные не только с ограничением физической активности и лекарственной терапией (например, с приемом глюкокортикоидов), но и с общими механизмами генетической предрасположенности [11].

• Ожирение ассоциируется с более тяжелым течением ИВРЗ, включая ревматоидный артрит (РА) [12–15], псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС) [15–18] и системную красную волчанку (СКВ) [19–21].

• Механизмы развития ожирения потенциально могут амплифицировать иммунопатологические процессы, составляющие основу патогенеза ИВРЗ [22–26], а ожирение в свою очередь рассматривается как заболевание, связанное с аутоиммунными механизмами [27].

• При ИВРЗ ожирение может приводить к снижению эффективности противовоспалительной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [28], внося вклад в развитие «резистентных» (difficult to treat) форм этих заболеваний [29–32].

Лечение ожирения является сложной проблемой и основывается на сочетании нефармакологических методов (модификация образа жизни), медикаментозной терапии [33], а в тяжелых случаях – бариатрической хирургии [34]. Напомним, что в качестве стартового сахароснижающего препарата при СД2 и профилактике развития СД2 у лиц с нарушениями углеводного обмена и избыточной массой тела используют производное диметилглиуанида метформин. В последние годы для лечения СД2 и ожирения разработан новый класс препаратов – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) [35, 36]. ГПП-1 относится к инкретинам (гормоны желудочно-кишечного тракта), состоит из 30–31 аминокислот и синтезируется L-клетками кишечника в ответ на пищевые и «провоспалительные» стимулы, а также в нейронах ядра одиночного тракта ствола мозга. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются на β -клетках островков поджелудочной железы, эпителиальных клетках легких, кардиомиоцитах, афферентных нейронах блуждающего нерва и ряда областей головного мозга, клетках слизистых оболочек желудка и тонкого кишечника, а также клетках иммунной системы и суставов (синовиоциты и хондроциты). Классические эффекты ГПП-1 реализуются посредством взаимодействия с мембранными рецепторами системы G-белка, регуливающую активацию сигнальных путей, опосредуемых PKA (protein kinase A), Epac2 (exchange protein activated by cyclic-AMP), фосфолипазы C и ERK1/2 (extracellular signal-related kinases 1/2) [37]. Гипогликемическая активность ГПП-1 связана со стимуляцией глюкозозависимой секреции инсулина, ингибированием продукции глюкагона и регуляцией пролиферации, дифференцировки и выживания островковых клеток поджелудочной железы. В физиологических условиях ГПП-1 после высвобождения в кровяное русло быстро разлагается под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Первым зарегистрированным препаратом класса агонистов рецепторов ГПП-1 (АрГПП-1) был эксенатид; вскоре были разработаны другие препараты, в том числе аналог человеческого ГПП-1 – лираглутид, модифицированные АрГПП-1 с более длительным периодом полувыведения – семаглутид и дулаглутид, а также пероральный семаглутид [38–40].

Результаты недавних исследований, суммированных в серии обзоров, свидетельствуют о положительном влиянии АрГПП-1 не только на параметры углеводного обмена при СД2 и ожирении (независимо от наличия СД2), но и о наличии плеiotропных иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов [41–43], представляющих интерес в аспекте фармакотерапии ИВРЗ. Приме-

чательно, что некоторые из них ранее были обнаружены при изучении стандартного «анти-диабетического» препарата метформина [44–47]. Полагают, что «молекулярной» мишенью при реализации противовоспалительных эффектов АрГПП-1 являются фактор транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и AMP-AMPK (adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase), участвующие в регуляции метаболизма и воспаления [43], а метформина – AMPK и mTOR (mammalian target of rapamycin) [47]. Примечательно, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты одного из наиболее эффективных базисных противовоспалительных препаратов – метотрексата (МТ) – также связывают с модуляцией AMPK [48], на фоне лечения которым у пациентов с РА отмечено снижение риска развития СД2 [49].

В целом проблему иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов «антидиабетических» препаратов следует рассматривать с позиции перспектив репозиционирования (поиск новых показаний) для применения зарегистрированных лекарственных препаратов, особенно актуальную для гармонизации терапии комплексных ИВРЗ [50–52], для которых характерно развитие иммунометаболических коморбидных заболеваний, негативно влияющих на течение и прогноз у пациентов [53].

Остеоартрит

ОА (в первую очередь ОА коленного сустава), самая частая форма воспалительных артритов, проявляется болями, нарушением функции суставов и, как следствие, потерей трудоспособности, развитием инвалидности и даже увеличением летальности [54]. Распространенность ОА в популяции за последние 30 лет увеличилась более чем на 100% [55]. В настоящее время лекарственная терапия ОА базируется на применении нефармакологических методов (направленных в том числе на снижение веса тела), симптоматической анальгетической терапии и так называемых DMOADs (disease-modifying osteoarthritis drugs), возможность замедления прогрессирования заболевания при использовании которых не является строго доказанной [56–59]. При неэффективности консервативных методов показано проведение протезирования суставов. Ожирение, СД2 и метаболический синдром относят к числу ведущих факторов риска развития ОА в целом и ОА коленного сустава в частности [60, 61], ассоциируются с недостаточной эффективностью и развитием послеоперационных осложнений после протезирования суставов [62, 63]. Интересно, что, по данным менделевской рандомизации (метод оценки причинно-следственных связей между модифицируемыми или генетическими факторами риска и болезнями, основанный на использовании генетической информации), генетически детерминированное увеличение концентрации HbA1c (гликированный гемоглобин) ассоциируется с риском развитием ОА коленного сустава [64]. У пациентов с ОА снижение веса приводит к уменьшению болей, улучшению функции суставов и даже риска летальности [65].

ОА – заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава (хрящ, синовиальная ткань, субхондральная кость, связки и мышцы), рассматривается как гетерогенный синдром, в рамках которого условно выделяют клинические фенотипы, а в последние годы – специфические патофизиологические

Таблица 1. Механизмы действия АрГПП-1 при остеоартрите

Точка приложения	Потенциальные эффекты	Сигнальные пути
Синовит	Подавление воспаления [83, 85–93]	NF-κB PKA/CREB MAPK
Хрящ и марикс сустава	Анаболический эффект, хондрогенная дифференцировка [94], подавление окислительного стресса [86], анти-катаболический эффект [94], предотвращение апоптоза [95]	PI3/Akt MAPK
Ремоделирование субхондральной кости; формирование остеофитов	Регуляция пролиферации и дифференцировки [96–99], созревание [100], миграция [97]	Erk 1/2 MAPK, β-катенин, RANKL Wnt/β-катенин
Синтез адипоцитов клетками жировой ткани; воспаление	Пролиферация, дифференцировка [101, 102] подавление воспаления	PKC NF-κB PKA/CREB Erk 1/2
Ноцицепция	Нейропротекция [103], уменьшение чувствительности к боли (высвобождение β-эндорфина) [104], анальгезия [105], подавление апоптоза	Erk 1/2 NF-κB PKA/CREB Erk 1/2 PI3K/Akt AMPK

Примечание: NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PKA/CREB – cAMP-dependent protein kinase/cAMP response element-binding protein; MAPK – mitogen-activated protein kinases; PI3 – phosphatidylinositol 3-kinase; Erk 1/2 – extracellular signal-regulated kinase 1/2; RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; PKC – protein kinase C

эндотипы, различающиеся по молекулярным механизмам и сигнальным путям, участвующим в активации воспаления и деструкции суставов [66, 67]. Недавно были условно выделены четыре основных эндотипа ОА: с низкой репарацией, костно-суставной, метаболический и воспалительный. В дальнейшем на основании анализа широкого спектра биомаркеров в синовиальной жидкости пациентов с ОА коленного сустава выделены четыре «воспалительных» фенотипа [68], в том числе связанный с метаболическими нарушениями (metaflammation), который характеризуется гиперпродукцией провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли (ФНО) α и хемокины, коррелирующие с интенсивностью боли и тяжестью ОА [69, 70]. С использованием широкого спектра молекулярно-биологических методов при анализе тканей сустава у пациентов ОА с ожирением выявлены усиление пролиферации и активация «воспалительных» транскриптомных биомаркеров и некодирующей ДНК в синовиальных фибробластах (СФ) [10, 71–73]. В результатах этих исследований был идентифицирован специфический для ожирения эндотип ОА, характеризующийся активацией иммунных клеток, СФ и нарушением сигнализации медиаторов воспаления [10].

Следует особо подчеркнуть, что возможность контроля избыточной массы тела остается нерешенной проблемой ведения пациентов с ОА [74, 75]. Модификация диеты и физическая активность ассоциируются с минимальным улучшением показателей PRO (patient-reported outcomes) [76]. При рассмотрении перспектив лечения ОА в аспекте «метаболической» терапии представляют интерес данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о предотвращении и снижении риска прогрессирования ОА (в том числе потребности в протезировании суставов) на фоне терапии метформином [77–81].

Однако особенно большой интерес привлекают данные, касающиеся применения АрГПП-1. Анализ материалов экспериментальных исследований, суммированных в серии обзоров [41, 43, 82–84], свидетельствует о многоплановом положительной действии АрГПП-1 на широкий спектр патологических процессов, связанных с патогенезом ОА (табл. 1)

В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с СД2 ($n=70$), уже получавших терапию метформином, лечение АрГПП-1 длительного (дулаглутид) и короткого (лираглутид) действия в течение 12 недель оказывало сходный гипогликемическому эффект и вызывало положительную динамику ФНО-α, ИЛ-6 и С-реактивного белка, но на фоне дулаглутида отмечено более выраженное снижение концентрации этих биомаркеров воспаления [106]. По данным рандомизированного placebo-контролируемого исследования (РПКИ), в которое вошли пациенты с ОА коленных суставов ($n=156$), на фоне лечения лираглутидом (52 недели) отмечено более выраженное снижение массы тела по сравнению с placebo, хотя статистически значимых различий в интенсивности боли (опросник KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score)) выявлено не было [107].

Однако особый интерес представляют материалы проспективного наблюдательного многоцентрового исследования SOC (Shanghai Osteoarthritis Cohort), в которое всего было включено более 40000 пациентов с ОА коленного сустава, наблюдавшихся в течение 5 лет [108]. Была выделена группа пациентов ($n=1807$), страдавших СД2, среди которых 233 пациента получали терапию АрГПП-1 (в среднем 4,9 года). Полученные результаты суммированы в таблице 2.

Установлено, что лечение АрГПП-1 сопровождалось более выраженным снижением веса, уменьшением потребности в эндопротезировании коленных суставов

Таблица 2. Эффективность лечения АрГПП-1 у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Параметры	Пациенты, получавшие АрГПП-1 (n=233)	Пациенты, не получавшие АрГПП-1 (n=1574)	p
Вес (кг), динамика от исходного	61,5	67,8	<0,001
Вес, динамика от исходного (кг)	-4,60	2,69	<0,001
WOMAC (общий счет)	21,9	23,4	0,039
WOMAC (общий счет), динамика от исходного	2,65	3,58	0,038
WOMAC (боль)	17,1	19,4	0,010
WOMAC (боль), динамика от исходного	-1,18	2,01	0,007
Протезирование коленного сустава, n (%)	4 (1,7%)	93 (5,9%)	0,014
MPT, потеря хряща (мм)	-0,17	-0,20	0,044
MPT, скорость потери хряща (мм/год)	-0,05	-0,07	0,026

Примечание: АрГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; MPT – магнитно-резонансная томография

и в симптоматической терапии ОА, включая внутрисуставное введение глюкокортикоидов, в сравнении с группой контроля. Кроме того, в группе пациентов, получавших АрГПП-1, отмечена статистически значимая положительная динамика индекса WOMAC и её компонентов (интенсивность боли). Скорость потери хряща, оцениваемая с использованием MPT (магнитно-резонансная томография) по ширине суставной щели медиальной части коленного сустава, также была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших АрГПП-1, в сравнении с контролем. В целом клиническая эффективность АрГПП-1 у пациентов с ОА коленного сустава в большей степени коррелировала со снижением веса тела, чем с контролем гликемии.

Эти результаты, хотя и являются предварительными, свидетельствуют о целесообразности проведения специальных РПКИ, направленных на оценку эффективности АрГПП-1 в качестве анальгетического и структурно-модифицирующего препарата при ОА коленного сустава независимо от наличия СД2. В отношении перспектив персонализированной терапии ОА целесообразно исходная стратификация пациентов в зависимости от наличия метаболическо-воспалительного эндотипа заболевания.

Другие иммуновоспалительные ревматические заболевания

Как и в отношении ОА, данные преclinical исследований и немногочисленных клинических исследований свидетельствуют об эффективности метформина при ИВРЗ, включая РА, СКВ, синдром Шегрена, системную склеродермию, АС и подагру [44–47, 109]. Интересно, что при РА лечение метформином потенцирует противовоспалительный эффект метотрексата [110], один из молекулярных механизмов действия которого, как уже отмечалось, связан с активацией AMPK [111].

Данные, касающиеся применения АрГПП-1 при ИВРЗ, немногочисленны и касаются РА, псориаза, гнойного гидраденита, миопатий [112–115].

В опытах *in vitro* было показано, что при добавлении АрГПП-1 (эксентанид, ликсисенатид или дулаглутид) в культуру фибробластоподобных синовиоцитов, пациентов с РА стимулированных ИЛ-1 β или ФНО- α , отмечено дозозависимое снижение биомаркеров окислительного стресса, подавление активации провоспалительного сигнальных путей (NF- κ B и др.), регулирующих

продукцию ФНО- α , ИЛ-6 и матричных металлопротеиназ (ММР, matrix metalloproteinase) 3 и ММР-13 [116–118]. По данным клинических исследований у пациентов с РА (с и без СД2) и ПсА на фоне лечения АрГПП-1 отмечено подавление воспалительной активности заболевания, ассоциирующееся со снижением массы тела и HbA1C [119].

По данным экспериментальных исследований *in vitro* АрГПП-1 влияет на несколько механизмов патогенеза псориаза (а также, вероятно, гнойного гидраденита), включая снижение синтеза интерферона (ИФН) γ и ИЛ-4 стимулированными инвариантными естественными киллерными клетками [120], подавление пролиферации кератиноцитов, миграции макрофагов, синтеза ФНО- α , ИЛ-6 и липополисахарид-индуцированного воспаления [121]. Отмечено положительное влияние лечения АрГПП-1 на течение псориаза (n=66), проявляющееся в положительной динамике индексов PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [122–128] и DLQI (Dermatology Life Quality Index), коррелирующее со снижением концентрации «воспалительных» биомаркеров (ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и ФНО- α) в коже пациентов [129], которые в свою очередь рассматриваются как ключевые медиаторы патогенеза и «терапевтические» мишени при псориазе и ПсА [130, 131]. Важно, что наряду с клинической эффективностью в отношении поражения кожи в большинстве исследований на фоне лечения АрГПП-1 наблюдалось снижение веса (4,7–11,1 кг) или улучшение ИМТ (1,4–4,4 кг/м²) [113].

Изучение применения АрГПП-1 при подагре может представлять интерес не только из-за возможных противовоспалительных эффектов, но и в связи со снижением массы тела, что в перспективе может приводить к уменьшению уровня мочевой кислоты [109]. В нескольких исследованиях проводилась оценка влияния АрГПП-1 на развитие подагры в сравнении сахароснижающими препаратами с другими механизмами действия – ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (глифлозины) [132–134], обладающими класс-специфическим уратснижающим эффектом [135]. Установлено, что применение глифлозинов в сравнении с АрГПП-1 сопровождалось статистически значимо меньшим риском подагры, однако отсутствие группы сравнения, включавшей пациентов, не принимавших АрГПП-1 и глифлозины, не позволяет однозначно утверждать об отсутствии такового эффекта у АрГПП-1.

Перспективное направление применения АрГПП-1 в медицине связано с лечением миопатий [115]. По данным экспериментальных исследований, АрГПП-1 обладают способностью подавлять развитие мышечной атрофии (в том числе связанной с саркопенией) [136–140], воспаления [138, 140], интрамиоцеллюлярного отложения липидов [141], восстанавливает архитектуру миофибрил [142, 143] и предохраняет митохондрии от повреждений [144]. Данные клинических исследований свидетельствуют о положительном влиянии лечения АрГПП-1 на мышечную массу [138, 145–147], капиллярную перфузию [148] и отложение жира в ткани мышц [146, 147] у лиц пожилого возраста с саркопенией [138, 145–147]. Следует напомнить, что развитие саркопении и слабости (frailty) является характерным осложнением ИВРЗ, профилактика и лечение которых разработаны недостаточно [149, 150].

Таким образом, дальнейшее изучение возможности применения АрГПП-1 в ревматологии представляет большой интерес с точки зрения совершенствования терапии ИВРЗ. При ОА применение АрГПП-1 может иметь очень важное самостоятельное значение с точки зрения персонализации лечения, в первую очередь при «иммунометаболическом» эндотипе этой патологии.

При других ИВРЗ, учитывая большой прогресс в разработке новых методов «таргетной» противовоспалительной терапии [151, 152], АрГПП-1 может быть важным компонентом комбинированного лечения у пациентов с ожирением и связанной с ожирением коморбидной патологией (преддиабет и СД2, метаболический синдром, кардиоваскулярная патология и др.), характерной как для СД2 [153], так и для ИВРЗ [53, 154, 155], особенно при сочетании этих заболеваний [156].

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. World Health Organization; 2000.
- Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and consequences of obesity. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1656–1662. doi: 10.2105/AJPH.2016.303326.7
- Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. World obesity atlas. 2023. URL: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
- Wang Y, Beydoun MA, Min J, Xue H, Kaminsky LA, Cheskin LJ. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic. *Int J Epidemiol*. 2020;49(3):810–823. doi: 10.1093/ije/dyz273
- Mogilenko DA, Sergushichev A, Artyomov MN. Systems immunology approaches to metabolism. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:317–342. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-031513
- Schleh MW, Caslin HL, Garcia JN, Mashayekhi M, Srivastava G, Bradley AB, et al. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Sci Transl Med*. 2023;15(723):eadf9382. doi: 10.1126/scitranslmed.adf9382
- Lim Y, Boster J. Obesity and comorbid conditions. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574535>
- Nikiphorou E, Fragoulis GE. Inflammation, obesity and rheumatic disease: Common mechanistic links. A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(8):157–167. doi: 10.1177/1759720X18783894
- Shumnalieva R, Kotov G, Ermencheva P, Monov S. Pathogenic mechanisms and therapeutic approaches in obesity-related knee osteoarthritis. *Biomedicine*. 2023;12(1):9. doi: 10.3390/biomedicine12010009
- Wijesinghe SN, Badoume A, Nanus DE, Sharma-Oates A, Farah H, Certo M, et al. Obesity defined molecular endotypes in the synovium of patients with osteoarthritis provides a rationale for therapeutic targeting of fibroblast subsets. *Clin Transl Med*. 2023;13(4):e1232. doi: 10.1002/ctm2.1232
- Li X, Zhu J, Zhao W, Zhu Y, Zhu L, Shi R, et al. The causal effect of obesity on the risk of 15 autoimmune diseases: A Mendelian randomization study. *Obes Facts*. 2023;16(6):598–605. doi: 10.1159/000534468
- Sandberg ME, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):2029–2033. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205094
- Hollander NKD, Boeren AMP, van der Helm-van Mil AHM, van Steenbergen HW. Patients with obesity have more inflamed joints and higher CRP levels during the disease course in ACPA-positive RA but not in ACPA-negative RA. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):42. doi: 10.1186/s13075-023-03248-8
- Schulman E, Bartlett SJ, Schieir O, Andersen KM, Boire G, Pope JE, et al. Overweight, obesity, and the likelihood of achieving sustained remission in early rheumatoid arthritis: Results from a multicenter prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1185–1191. doi: 10.1002/acr.23457
- Lupoli R, Pizzicato P, Scalera A, Ambrosino P, Amato M, Peluso R, et al. Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):297. doi: 10.1186/s13075-016-1194-8
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):813–817. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204448
- Liew JW, Gianfrancesco MA, Heckbert SR, Gensler LS. Relationship between body mass index, disease activity, and exercise in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(8):1287–1293. doi: 10.1002/acr.24565
- Liew JW, Huang IJ, Loudon DN, Singh N, Gensler LS. Association of body mass index on disease activity in axial spondyloarthritis: Systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001225. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001225
- Gomez A, Hani Butrus F, Johansson P, Åkerström E, Soukka S, Emamikia S, et al. Impact of overweight and obesity on patient-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1260–1272. doi: 10.1093/rheumatology/keaa453
- Borg A, Lindblom J, Gomez A, Soltani A, Enman Y, Heintz E, et al. Obesity is associated with pain and impaired mobility despite

- therapy in systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1247354. doi: 10.3389/fmed.2023.1247354
21. Choi EW, Kim HJ, Jung YC, Go HS, Seong JK. Effects of high fat diet-induced obesity on pathophysiology, immune cells, and therapeutic efficacy in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2022;12(1):18532. doi: 10.1038/s41598-022-21381-3
 22. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasad I. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Front Immunol*. 2022;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750
 23. Zhang X, Gao L, Meng H, Zhang A, Liang Y, Lu J. Obesity alters immunopathology in cancers and inflammatory diseases. *Obes Rev*. 2023;24(12):e13638. doi: 10.1111/obr.13638
 24. Neumann E, Hasseli R, Ohl S, Lange U, Frommer KW, Müller-Ladner U. Adipokines and autoimmunity in inflammatory arthritis. *Cells*. 2021;10(2):216. doi: 10.3390/cells10020216
 25. Frasca D, Romero M, Diaz A, Blomberg BB. Obesity accelerates age defects in B cells, and weight loss improves B cell function. *Immun Ageing*. 2023;20(1):35. doi: 10.1186/s12979-023-00361-9
 26. Zhang X, Meng J, Shi X, Quinet RJ, Davis W, Zakem J, et al. Lupus pathogenesis and autoimmunity are exacerbated by high fat diet-induced obesity in MRL/lpr mice. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000898. doi: 10.1136/lupus-2023-000898
 27. Matarese G. The link between obesity and autoimmunity. *Science*. 2023;379(6639):1298–1300. doi: 10.1126/science.ade0113
 28. Gialouri CG, Pappa M, Evangelatos G, Nikiphorou E, Fragoulis GE. Effect of body mass index on treatment response of biologic/targeted-synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or axial spondyloarthritis. A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(7):103357. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103357
 29. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17–33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
 30. Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: Current position and considerations for next steps. *RMD Open*. 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387
 31. Singla S, Ribeiro A, Torgutalp M, Mease PJ, Proft F. Difficult-to-treat psoriatic arthritis (D2T PsA): A scoping literature review informing a GRAPPA research project. *RMD Open*. 2024;10(1):e003809. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003809
 32. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 33. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79–132. doi: 10.1210/er.2017-00253
 34. Kloock S, Ziegler CG, Dischinger U. Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? *Pharmacol Ther*. 2023;251:108549. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108549
 35. Galindo RJ, Trujillo JM, Low Wang CC, McCoy RG. Advances in the management of type 2 diabetes in adults. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000372. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000372
 36. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022;57:101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351
 37. Tomas A, Jones B, Leech C. New insights into beta-cell GLP-1 receptor and cAMP signaling. *J Mol Biol*. 2020;432(5):1347–1366. doi: 10.1016/j.jmb.2019.08.009
 38. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102
 39. Mariam Z, Niaz SK. Glucagon-like peptide agonists: A prospective review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(1):e462. doi: 10.1002/edm2.462
 40. Галстян ГР, Каратаева ЕА, Юдович ЕА. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):286–298. [Galstyan GR, Karataeva EA, Yudovich EA. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):286–298 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8804
 41. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, Lohana D, Kumar P, Nandula SA, et al. Glucagon-like peptide-1: A multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol*. 2023;14:1148209. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148209
 42. Chen J, Mei A, Wei Y, Li C, Qian H, Min X, et al. GLP-1 receptor agonist as a modulator of innate immunity. *Front Immunol*. 2022;13:997578. doi: 10.3389/fimmu.2022.997578
 43. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, Uselli V, Pastore I, Lazaroni E, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 receptor agonists. *Pharmacol Res*. 2022;182:106320. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106320
 44. Kim JW, Choe JY, Park SH. Metformin and its therapeutic applications in autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Korean J Intern Med*. 2022;37(1):13–26. doi: 10.3904/kjim.2021.363
 45. Nojima I, Wada J. Metformin and its immune-mediated effects in various diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1):755. doi: 10.3390/ijms24010755
 46. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Gjeloghi K, Masini F, Acierino C, et al. Metformin: A potential therapeutic tool for rheumatologists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(9):234. doi: 10.3390/ph13090234
 47. Bharath LP, Nikolajczyk BS. The intersection of metformin and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(5):C873–C879. doi: 10.1152/ajpcell.00604.2020
 48. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421–433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421–433. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
 49. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637. doi: 10.1371/journal.pone.0235637
 50. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
 51. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):41–58. doi: 10.1038/nrd.2018.168
 52. Qin C, Diaz-Gallo LM, Tang B, Wang Y, Nguyen TD, Harder A, et al. Repurposing antidiabetic drugs for rheumatoid arthritis: Results from a two-sample Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(7):809–819. doi: 10.1007/s10654-023-01000-9
 53. Karpouzas GA, Husni ME. Cardiovascular comorbidities in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(1):XV–XVI. doi: 10.1016/j.rdc.2022.09.001
 54. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9
 55. Weng Q, Chen Q, Jiang T, Zhang Y, Zhang W, Doherty M, et al. Global burden of early-onset osteoarthritis, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Ann Rheum Dis*. 2024;ard-2023-225324. doi: 10.1136/ard-2023-225324
 56. Alexander LAM, Ln D, Eg Z, Is D, Ay K, Ss R, et al. Pharmacological management of osteoarthritis with a focus on symptomatic slow-acting drugs: Recommendations from leading Russian experts. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e533–e539. doi: 10.1097/RHU.0000000000001507
 57. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis

- of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131
58. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
 59. Salman LA, Ahmed G, Dakin SG, Kendrick B, Price A. Osteoarthritis: A narrative review of molecular approaches to disease management. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):27. doi: 10.1186/s13075-023-03006-w
 60. Shumnalieva R, Kotov G, Monov S. Obesity-related knee osteoarthritis — Current concepts. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1650. doi: 10.3390/life13081650
 61. Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, South S, Mehta-D'souza P, Griffin TM. Fundamentals of OA. An initiative of osteoarthritis and cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(4):501-515. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.013
 62. D'Apuzzo MR, Novicoff WM, Browne JA. The John Insall Award: Morbid obesity independently impacts complications, mortality, and resource use after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(1):57-63. doi: 10.1007/s11999-014-3668-9
 63. Lawrence KW, Sobba W, Rajahraman V, Schwarzkopf R, Rozell JC. Does body mass index influence improvement in patient reported outcomes following total knee arthroplasty? A retrospective analysis of 3918 cases. *Knee Surg Relat Res*. 2023;35(1):21. doi: 10.1186/s43019-023-00195-1
 64. Chen L, Jia C, Yang H. Causal effect of higher glycated hemoglobin (HbA1c) levels on knee osteoarthritis risk: A Mendelian randomization study. *Rheumatol Ther*. 2023;10(1):239-247. doi: 10.1007/s40744-022-00510-4
 65. Weijers JM, Müskens WD, van Riel PLCM. Effect of significant weight loss on disease activity: Reason to implement this non-pharmaceutical intervention in daily clinical practice. *RMD Open*. 2021;7:e001498. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001498
 66. Mobasheri A, Saarakkala S, Finnilä M, Karsdal MA, Bay-Jensen AC, van Spil WE. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-2091. doi: 10.12688/f1000research.20575.1
 67. Katsoula G, Kreitmaier P, Zeggini E. Insights into the molecular landscape of osteoarthritis in human tissues. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34(1):79-90. doi: 10.1097/BOR.0000000000000853
 68. Calvet J, García-Manrique M, Berenguer-Llargo A, Orellana C, Cirera SG, Llop M, et al. Metabolic and inflammatory profiles define phenotypes with clinical relevance in female knee osteoarthritis patients with joint effusion. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(12):3875-3885. doi: 10.1093/rheumatology/kead135
 69. Schadler P, Lohberger B, Thauerer B, Faschingbauer M, Kullich W, Stradner MH, et al. The association of blood biomarkers and body mass index in knee osteoarthritis: A cross-sectional study. *Cartilage*. 2022;13(1):19476035211069251. doi: 10.1177/19476035211069251
 70. Angelini F, Wiedera P, Mobasheri A, Blair J, Struglics A, Uebelhor M, et al. Osteoarthritis endotype discovery via clustering of biochemical marker data. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):666-675. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221763
 71. Nanus DE, Wijesinghe SN, Pearson MJ, Hadjicharalambous MR, Rosser A, Davis ET, Lindsay MA, et al. Regulation of the inflammatory synovial fibroblast phenotype by metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 long noncoding RNA in obese patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):609-619. doi: 10.1002/art.41158
 72. Pearson MJ, Herndler-Brandstetter D, Tariq MA, Nicholson TA, Philp AM, Smith HL, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity. *Sci Rep*. 2017;7(1):3451. doi: 10.1038/s41598-017-03759-w
 73. Wijesinghe SN, Nicholson T, Tsintzas K, Jones SW. Involvements of long noncoding RNAs in obesity-associated inflammatory diseases. *Obes Rev*. 2021;22(4):e13156. doi: 10.1111/obr.13156
 74. Zhao G, Zhu S, Zhang F, Zhang X, Zhang X, Li T, et al. Global burden of osteoarthritis associated with high body mass index in 204 countries and territories, 1990–2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Endocrine*. 2023;79(1):60-71. doi: 10.1007/s12020-022-03201-w
 75. Liu M, Jin F, Yao X, Zhu Z. Disease burden of osteoarthritis of the knee and hip due to a high body mass index in China and the USA: 1990–2019 findings from the global burden of disease study 2019. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):63. doi: 10.1186/s12891-022-05027-z
 76. Messier SP, Beavers DP, Queen K, Mihalko SL, Miller GD, Losina E, et al. Effect of diet and exercise on knee pain in patients with osteoarthritis and overweight or obesity: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(22):2242-2251. doi: 10.1001/jama.2022.21893
 77. He M, Lu B, Opoku M, Zhang L, Xie W, Jin H, et al. Metformin prevents or delays the development and progression of osteoarthritis: New insight and mechanism of action. *Cells*. 2022;11(19):3012. doi: 10.3390/cells11193012
 78. Song Y, Wu Z, Zhao P. The effects of metformin in the treatment of osteoarthritis: Current perspectives. *Front Pharmacol*. 2022;13:952560. doi: 10.3389/fphar.2022.952560
 79. Lai FTT, Yip BHK, Hunter DJ, Rabago DP, Mallen CD, Yeoh EK, et al. Metformin use and the risk of total knee replacement among diabetic patients: A propensity-score-matched retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2022;12(1):11571. doi: 10.1038/s41598-022-15871-7
 80. Baker MC, Sheth K, Liu Y, Lu D, Lu R, Robinson WH. Development of osteoarthritis in adults with type 2 diabetes treated with metformin vs a sulfonylurea. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e233646. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.3646
 81. Alimoradi N, Tahami M, Firouzabadi N, Haem E, Ramezani A. Metformin attenuates symptoms of osteoarthritis: Role of genetic diversity of Bcl2 and CXCL16 in OA. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):35. doi: 10.1186/s13075-023-03025-7
 82. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2024;15:20420188231222367. doi: 10.1177/20420188231222367
 83. Wong CK, McLean BA, Baggio LL, Koehler JA, Hammoud R, Rittig N, et al. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metab*. 2024;36(1):130-143.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2023.11.009
 84. Meurot C, Jacques C, Martin C, Sudre L, Breton J, Rattenbach R, et al. Targeting the GLP-1/GLP-1R axis to treat osteoarthritis: A new opportunity? *J Orthop Translat*. 2022;32:121-129. doi: 10.1016/j.jot.2022.02.001
 85. Nauck M. Incretin therapies: Highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metabol*. 2016;18:203-216. doi: 10.1111/dom.12591
 86. Kim S, Jeong J, Jung HS, Kim B, Kim YE, Lim DS, et al. Anti-inflammatory effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, through modulation of IB1/JIP1 expression and JNK signaling in stroke. *Exp Neurol*. 2017;26(4):227-239. doi: 10.5607/en.2017.26.4.227
 87. Parthasarathy V, Holscher C. The type 2 diabetes drug liraglutide reduces chronic inflammation induced by irradiation in the mouse brain. *Eur J Pharmacol*. 2013;700:42-50. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.012
 88. Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Sia CL, Korzeniewski K, Dhindsa S, et al. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):198-207. doi: 10.1210/jc.2011-1508
 89. Iwai T, Ito S, Tanimitsu K, Udagawa S, Oka J-I. Glucagon-like peptide-1 inhibits LPS-induced IL-1 β production in cultured rat astrocytes. *Neurosci Res*. 2006;55:352-360. doi: 10.1016/j.neures.2006.04.008

90. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:625-635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159
91. Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Ávila JÁ, Weidner D, Lämmle KF, Rothe T, et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature*. 2019;572(7771):670-675. doi: 10.1038/s41586-019-1471-1
92. Wang N, Liu X, Shi L, Liu Y, Guo S, Liu W, et al. Identification of a prolonged action molecular GLP-1R agonist for the treatment of femoral defects. *Biomater Sci*. 2020;8(6):1604-1614. doi: 10.1039/c9bm01426h
93. Que Q, Guo X, Zhan L, Chen S, Zhang Z, Ni X, et al. The GLP-1 agonist, liraglutide, ameliorates inflammation through the activation of the PKA/CREB pathway in a rat model of knee osteoarthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2019;16:13. doi: 10.1186/s12950-019-0218-y
94. Berenbaum F, Meurot C, Breton J, Sudre L, Bougault C, Rattenbach R, et al. THU0055 Anti-degradative and pro-chondrogenic properties of liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist: Evidence from preclinical studies and implication for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1-239. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4606
95. Chen J, Xie JJ, Shi KS, Gu YT, Wu CC, Xuan J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):212. doi: 10.1038/s41419-017-0217-y
96. Feng Y, Su L, Zhong X, Guohong W, Xiao H, Li Y, et al. Exendin-4 promotes proliferation and differentiation of MC3T3-E1 osteoblasts by MAPKs activation. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(3):189-199. doi: 10.1530/JME-15-0264
97. Berenbaum F, Meurot C, Martin C, Breton J, Jacques C, Favret J, et al. Beneficial structural impact of liraglutide, a GLP1 receptor agonist, in three inflammatory and post-traumatic OA animal models. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(Suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/beneficial-structural-impact-of-liraglutide-a-glp1-receptor-agonist-in-three-inflammatory-and-post-traumatic-oa-animal-models/>.
98. Pacheco-Pantoja EL, Ranganath LR, Gallagher JA, Wilson PJ, Fraser WD. Receptors and effects of gut hormones in three osteoblastic cell lines. *BMC Physiol*. 2011;11:12. doi: 10.1186/1472-6793-11-12
99. Pacheco-Pantoja EL, Dillon JP, Wilson PJ, Fraser WD, Gallagher JA. c-Fos induction by gut hormones and extracellular ATP in osteoblastic-like cell lines. *Purinergic Signal*. 2016;12(4):647-651. doi: 10.1007/s11302-016-9526-3
100. Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, Tekes K, Kalász H, Adeghate EA. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(9):937-948. doi: 10.1080/14712598.2019.1618266
101. Challa TD, Beaton N, Arnold M, Rudofsky G, Langhans W, Wolfrum C. Regulation of adipocyte formation by GLP-1/GLP-1R signaling. *J Biol Chem*. 2012;287(9):6421-6430. doi: 10.1074/jbc.M111.310342
102. Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, Barrio PA, Alvarez Mdel M, Blázquez E. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(3):E634-E643. doi: 10.1152/ajpendo.00460.2009
103. Jolivald CG, Fineman M, Deacon CF, Carr RD, Calcutt NA. GLP-1 signals via ERK in peripheral nerve and prevents nerve dysfunction in diabetic mice. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):990-1000. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01431.x
104. Gong N, Xiao Q, Zhu B, Zhang CY, Wang YC, Fan H, et al. Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci*. 2014;34(15):5322-5334. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4703-13.2014
105. Vincent TL. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S138-S146. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001923
106. Huang XM, Zhong X, Du YJ, Guo YY, Pan TR. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glucose excursion and inflammation in overweight or obese type 2 diabetic patients. *World J Diabetes*. 2023;14(8):1280-1288. doi: 10.4239/wjd.v14.i8.1280
107. Gudbergsson H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):314-323. doi: 10.1093/ajcn/nqaa328
108. Zhu H, Zhou L, Wang Q, Cai Q, Yang F, Jin H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: Findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):1218-1226. doi: 10.1136/ard-2023-223845
109. Елисеєв МС, Паневин ТС, Желябина ОВ, Насонов ЕЛ. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. *Терапевтический архив*. 2021;93 (5):628-634. [Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):628-634 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200795
110. Abdallah MS, Alarfaj SJ, Saif DS, El-Naggar ME, Elsookary MA, Elsayah HK, et al. The AMPK modulator metformin as adjunct to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107575. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107575
111. Thornton CC, Al-Rashed F, Calay D, Birdsey GM, Bauer A, Mylroie H, et al. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: A novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):439-448. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206305
112. Kreiner FF, von Scholten BJ, Kurtzhals P, Gough SCL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists to expand the healthy lifespan: Current and future potentials. *Aging Cell*. 2023;22(5):e13818. doi: 10.1111/acer.13818
113. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with inflammatory arthritis or psoriasis: A scoping review. *J Clin Rheumatol*. 2024;30(1):26-31. doi: 10.1097/RHU.0000000000001949
114. Villarrasa E, Nicolau J, de la Cueva P, Goday A, Gallardo F, Martorell A, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists for treating obesity in patients with immune-mediated skin diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(1):56-65. doi: 10.1016/j.ad.2023.06.017
115. Rajagopal S, Alruwaili F, Mavratsas V, Serna MK, Murthy VL, Raji M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy: From mechanisms of action to clinical applications. *Cureus*. 2023;15(12):e51352. doi: 10.7759/cureus.51352
116. Du X, Zhang H, Zhang W, Wang Q, Wang W, Ge G, et al. The protective effects of lixisenatide against inflammatory response in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol*. 2019;75:105732. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105732
117. Tao Y, Ge G, Wang Q, Wang W, Zhang W, Bai J, et al. Exenatide ameliorates inflammatory response in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *IUBMB Life*. 2019;71(7):969-977. doi: 10.1002/iub.2031
118. Zheng W, Pan H, Wei L, Gao F, Lin X. Dulaglutide mitigates inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105649. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.034
119. Sullivan C, Gaoatswe G, Gibney J, Healey ML, Doran M, Kane D, et al. Treatment with the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide is associated with amelioration of disease activity in a prospective cohort study of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):S630-S631.
120. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: Lessons

- from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011;54(11):2745-2754. doi: 10.1007/s00125-011-2232-3
121. Yang J, Wang Z, Zhang X. GLP-1 receptor agonist impairs keratinocytes inflammatory signals by activating AMPK. *Exp Mol Pathol*. 2019;107:124-128. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.01.014
 122. Buyschaert M, Baecq M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van Belle A, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T-cell number: A prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):155-161. doi: 10.1111/bjd.12886
 123. Buyschaert M, Tennstedt D, Preumont V. Improvement of psoriasis during exenatide treatment in a patient with diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38(1):86-88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.004
 124. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: A prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013;27(11):1440-1443. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x
 125. Xu X, Lin L, Chen P, Yu Y, Chen S, Chen X, et al. Treatment with liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, improves effectively the skin lesions of psoriasis patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:167-173. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.002
 126. Costanzo G, Curatolo S, Busà B, Belfiore A, Gullo D. Two birds one stone: Semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021:21-0007. doi: 10.1530/EDM-21-0007
 127. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, Vignati A, Dubini C, Scraglieri V, et al. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(3):23-0017. doi: 10.1530/EDM-23-0017
 128. Lin L, Xu X, Yu Y, Ye H, He X, Chen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide therapy for psoriasis patients with type 2 diabetes: A randomized-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1428-1434. doi: 10.1080/09546634.2020.1826392
 129. Chen P, Lin L, Xu X, Zhang Z, Cai W, Shao Z, et al. Liraglutide improved inflammation via mediating IL-23/Th-17 pathway in obese diabetic mice with psoriasisform skin. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(7):745-751. doi: 10.1080/09546634.2019.1708853
 130. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754-766. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00184-7
 131. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
 132. Lund LC, Højlund M, Henriksen DP, Hallas J, Kristensen KB. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of gout: A Danish population based cohort study and symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(10):1391-1395. doi: 10.1002/pds.5252
 133. Fralick M, Chen SK, Patorno E, Kim SC. Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172(3):186-194. doi:10.7326/M19-2610
 134. Wood DT, Waterbury NV, Lund BC. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and gout risk: A sequence symmetry analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(9):2469-2475. doi: 10.1007/s10067-023-06647-z
 135. Паневин ТС, Елисеев МС, Шестакова МВ, Насонов ЕЛ. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;(5):110-118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;(5):110-118 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000633
 136. Hong Y, Lee JH, Jeong KW, Choi CS, Jun HS. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(4):903-918. doi: 10.1002/jcsm.12434
 137. Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, Das N, Pal S, China SP, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents. *Metabolism*. 2020;103:154044. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154044
 138. Kamiya M, Mizoguchi F, Yasuda S. Amelioration of inflammatory myopathies by glucagon-like peptide-1 receptor agonist via suppressing muscle fibre necroptosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(4):2118-2131. doi: 10.1002/jcsm.13025
 139. Deng F, Wu W, Fan X, Zhong X, Wang N, Wang Y, et al. Dulaglutide protects mice against diabetic sarcopenia-mediated muscle injury by inhibiting inflammation and regulating the differentiation of myoblasts. *Int J Endocrinol*. 2023;2023:9926462. doi: 10.1155/2023/9926462
 140. Kamiya M, Kimura N, Umezawa N, Hasegawa H, Yasuda S. Muscle fiber necroptosis in pathophysiology of idiopathic inflammatory myopathies and its potential as target of novel treatment strategy. *Front Immunol*. 2023;14:1191815. doi: 10.3389/fimmu.2023.1191815
 141. Xu F, Cao H, Chen Z, Gu H, Guo W, Lin B, et al. Short-term GLP-1 receptor agonist exenatide ameliorates intramyocellular lipid deposition without weight loss in ob/ob mice. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(4):937-947. doi: 10.1038/s41366-019-0513-y
 142. Wang L, Guo F, Wei S, Zhao R. Divergent effects of GLP-1 analogs exendin-4 and exendin-9 on the expression of myosin heavy chain isoforms in C2C12 myotubes. *Peptides*. 2011;32(6):1313-1319. doi: 10.1016/j.peptides.2011.03.018
 143. Khin PP, Hong Y, Yeon M, Lee DH, Lee JH, Jun HS. Dulaglutide improves muscle function by attenuating inflammation through OPA-1-TLR-9 signaling in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(18):21962-21974. doi: 10.18632/aging.203546
 144. Yamada S, Ogura Y, Inoue K, Tanabe J, Sugaya T, Ohata K, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist, liraglutide, on muscle in spontaneously diabetic torii fatty rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;539:111472. doi: 10.1016/j.mce.2021.111472
 145. Abdulla H, Phillips BE, Wilkinson DJ, Limb M, Jandova T, Bass JJ, et al. Glucagon-like peptide 1 infusions overcome anabolic resistance to feeding in older human muscle. *Aging Cell*. 2020;19(9):e13202. doi: 10.1111/acer.13202
 146. Ozeki Y, Masaki T, Kamata A, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, et al. The effectiveness of GLP-1 receptor agonist semaglutide on body composition in elderly obese diabetic patients: A pilot study. *Medicines (Basel)*. 2022;9(9):47. doi: 10.3390/medicines9090047
 147. Perna S, Guido D, Bologna C, Solerte SB, Guerriero F, Isu A, et al. Liraglutide and obesity in elderly: Efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1251-1257. doi: 10.1007/s40520-015-0525-y
 148. Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Diamant M, van Raalte DH, et al. GLP-1 receptor agonist exenatide increases capillary perfusion independent of nitric oxide in healthy overweight men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(6):1538-1543. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305447
 149. Santo RCDE, Baker JF, Santos LPD, Silva MMMD, Xavier RM. Sarcopenia in immune-mediated rheumatic diseases-review. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(7):354-362. doi: 10.1097/RHU.0000000000001913
 150. Salaffi F, Di Matteo A, Farah S, Di Carlo M. Inflammaging and frailty in immune-mediated rheumatic diseases: How to address and score the issue. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(2):206-221. doi: 10.1007/s12016-022-08943-z

151. 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
152. 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
153. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: Cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(7):463–474. doi: 10.1038/s41569-023-00849-3
154. Agca R, Smulders Y, Nurmohamed M. Cardiovascular disease risk in immune-mediated inflammatory diseases: Recommendations for clinical practice. *Heart*. 2022;108(1):73–79. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316378
155. Mehta PK, Levit RD, Wood MJ, Aggarwal N, O'Donoghue ML, Lim SS, et al.; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. Chronic rheumatologic disorders and cardiovascular disease risk in women. *Am Heart J Plus*. 2023;27:100267. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100267
156. Kwon OC, Han K, Chun J, Kim R, Hong SW, Kim JH, et al.; Gastroenterology, Neurology and Rheumatology National Data Science Research (GUARANTEE) Group. Effects of immune-mediated inflammatory diseases on cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes: A nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2022;12(1):11548. doi: 10.1038/s41598-022-15436-8

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

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

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

Обзор рекомендаций 2022 Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза: что нового?

Н.В. Торопцова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

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

Поступила 15.01.2024
Принята 04.03.2024

Глюкокортикоиды (ГК) применяются в медицине с середины XX века, в том числе для лечения различных системных ревматических заболеваний. Однако длительный прием ГК может сопровождаться развитием серьезных неблагоприятных реакций, одной из которых является вторичный остеопороз, приводящий к возникновению низкоэнергетических переломов, что отражается на качестве жизни больных и может вести к увеличению риска смерти. В статье представлен обзор с обсуждением новой редакции клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов 2022 года по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза у взрослых пациентов.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, глюкокортикоидный остеопороз, риск переломов, лечение остеопороза, клинические рекомендации

Для цитирования: Торопцова НВ., Насонов ЕЛ. Обзор рекомендаций 2022 Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза: что нового? *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):145–153.

REVIEW OF 2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) GUIDELINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: WHAT'S NEW?

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

Glucocorticoids (GC) have been used in medicine since the middle of the twentieth century, including for the treatment of various systemic rheumatic diseases. However, long-term use of GC may be accompanied by the development of serious complications, one of which is secondary osteoporosis, leading to low-energy fractures, which affects the quality of life of patients and may lead to an increased risk of death. This article presents an overview with a discussion of the new edition of the guideline of the American College of Rheumatology (ACR) 2022 for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in adult patients.

Key words: glucocorticoids, glucocorticoid-induced osteoporosis, fracture risk, osteoporosis treatment, guideline.

For citation: Toroptsova NV, Nasonov EL. Review of 2022 American college of rheumatology (ACR) guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: what's new? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):145–153 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-145-153

Глюкокортикоиды (ГК) применяются в медицине с середины XX века, в том числе для лечения различных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Они оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоаллергическое и другое действие, благодаря чему их использование в клинической практике позволило не только улучшить качество, но и увеличить продолжительность жизни больных. Однако длительный прием ГК может сопровождаться развитием серьезных неблагоприятных реакций, одной из которых является вторичный остеопороз (ОП), приводящий к возникновению низкоэнергетических переломов, что отражается на качестве жизни больных и может вести к увеличению риска смерти. Так, например, по данным Национального банка данных США по ревматическим заболеваниям, переломы являются второй по частоте причиной ухудшения функционального статуса и третьей причиной смертности у больных ревма-

тоидным артритом [1]. Исследование «ГЛЮКОСТ» показало, что в среднем 51% опрошенных пациентов с ИВРЗ принимали ГК; среднесуточная доза в преднизолоновом эквиваленте составила 10 мг, а средняя длительность терапии – 3 года. У пациентов, принимавших пероральные ГК, риск переломов любой локализации был выше в 2,22 раза, а переломов тел позвонков – в 5,04 раза [2]. В более ранних работах было продемонстрировано, что относительный риск переломов зависел как от суточной, так и от кумулятивной дозы ГК, при этом безопасной дозы ГК не существует. Так, например, среди пациентов, получавших суточную дозу ГК ≥ 30 мг или чья кумулятивная доза составляла >5 г, относительный риск остеопоротического перелома составлял 3,63: для перелома бедра – 3,13, а для перелома позвонка – 14,42 [3, 4].

Для оценки риска остеопоротических переломов у лиц старше 40 лет используется алгоритм FRAX (Fracture Risk Assessment

Tool), который позволяет оценить 10-летнюю вероятность как переломов 4 основных локализаций, так и отдельно перелома бедра. Создатели FRAX модифицировали подсчет риска переломов у пациентов, получающих длительное лечение ГК, и ввели для них поправочные коэффициенты в зависимости от дозы ГК. Так, при приеме 7,5 мг/сут. и более в пересчете на преднизолон поправочный коэффициент для основных остеопоротических переломов составляет 1,15, а для перелома бедра – 1,2. При этом дозы ГК 2,5–7,5 мг/сут. пересчета не требуют [5]. Для более молодых возрастных групп подсчет риска остеопоротических переломов по алгоритму FRAX не применяется.

В августе 2022 г. Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) одобрила новую версию рекомендаций по ГК ОП, однако в последующем она была доработана в ноябре 2022 г. и июле 2023 г.. Это уже пятая редакция данных клинических рекомендаций [6], а первые были опубликованы еще в 1996 г. Затем они дополнялись в 2001, 2010 и 2017 гг., что было связано с появлением новых техник для оценки риска переломов и новых лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность при первичном и ГК ОП.

Последние клинические рекомендации ACR, как и предыдущие, были разработаны с использованием методологии Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [7] и включают литературный поиск с апреля 2016 по январь 2022 г., лекарственных препараты, которые были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA, Food and Drug Administration) с 2017 г., а также рассматривают вопросы последовательной и комбинированной терапии. Группа экспертов оценила качество доказательств (высокое, среднее, низкое и очень низкое). Виртуальная группа пациентов с ГК ОП также обсудила доказательства вместе с руководителем исследования и представила мнения и предпочтения пациентов для рассмотрения экспертной комиссией. Полученные данные были проанализированы, и экспертная комиссия сформулировала рекомендации, по которым было проведено голосование. Для достижения консенсуса требовалось согласие ≥70% экспертов, участвовавших в голосовании как по направлению (за или против), так и по силе (настоятельной или условной) для каждой рекомендации [8].

Согласно методологии GRADE, настоятельная рекомендация обычно подкрепляется доказательствами средней и высокой степени достоверности, включая рандомизированные контролируемые исследования, а рекомендуемый порядок действий применим ко всем или почти всем пациентам. Кроме того, существует твердая уверенность в том, что польза от вмешательства явно перевешивает вред (или наоборот). В редких случаях настоятельная рекомендация может быть дана при очень низкой степени достоверности, если она считается безвредной, недорогой и не наносящей вреда пациенту. Условная рекомендация подкрепляется доказательствами с меньшей степенью достоверности, имеет неопределенность в отношении баланса пользы и вреда, чувствительна к индивидуальным предпочтениям пациента или предполагает оценку затрат, которые, как ожидается, повлияют на решение. Таким образом, условные рекомендации требуют совместного с пациентом принятия решения [7,8]. Примечательно, что большинство исследований, рассмотренных в этих рекомендациях, имеют более низкое качество, так как полученные доказательства являются

косвенными, поскольку, например, оценка эффективности лекарственных препаратов основана не на снижении риска переломов, а на суррогатном маркере – минеральной плотности кости (МПК), а доступные данные о переломах были получены исключительно или преимущественно из исследований по первичному ОП.

В обновленных рекомендациях экспертная комиссия ACR дополнила положения о стратификации риска переломов, добавив положение об очень высоком риске (табл. 1).

Обновленные рекомендации по исходной и повторной оценке риска переломов

Настоятельно рекомендуется всем взрослым (≥18 лет) пациентам, начавшим или продолжающим прием ГК в дозе ≥2,5 мг/сут. в течение >3 месяцев оценить риск переломов, включая анамнез симптоматических и бессимптомных, выявленных при боковой рентгенографии позвоночника, переломов, подсчет 10-летней вероятности переломов по алгоритму FRAX (только для лиц ≥40 лет) и проведение

Таблица 1. Стратификация пациентов, получающих глюкокортикоиды, в зависимости от возраста и риска переломов

Риск перелома	Взрослые люди ≥40 лет	Взрослые люди до 40 лет
Очень высокий	Низкотравматический перелом в анамнезе	Низкотравматический перелом в анамнезе
	или	или
	МПК Т-критерий ≤–3,5 СО	прием ГК ≥30 мг/сут.
	или	или
	FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП ≥30% или бедра ≥4,5%	кумулятивная доза ГК ≥5 г/год
	или	
	прием ГК ≥30мг/сут. > 30 дней	
	или	
Высокий	кумулятивная доза ГК ≥ 5 г/год	
	МПК Т-критерий от –2,5 до >–3,5 СО	–
	или	
	FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП от 20 до <30% или бедра от 3% до <4,5%	
	FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП ≥10% и <20% или бедра >1 и <3%	Терапия ГК ≥7,5 мг/день в течение ≥6 месяцев
	или	и
Умеренный	МПК Т-критерий от –1,0 до >–2,4 СО	МПК Z-критерий <–3 СО
		или
		быстрая потеря МПК (наименьшее значимое изменение МПК)
Низкий	FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП <10%, бедра ≤1%, МПК >1,0 СО	Нет вышеперечисленных факторов, кроме терапии ГК

Примечание: МПК – минеральная плотность кости; СО – стандартное отклонение; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool; ГК – глюкокортикоиды; ООП – основные остеопоротические переломы (позвонок, бедренной кости, запястья или плечевой кости)



Рис. 1. Первоначальная оценка риска переломов у пациентов, принимающих глюкокортикоиды (ГК) (адаптировано из [6]): РА – ревматоидный артрит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool

денситометрического обследования, включая морфометрию позвоночника. Первоначальная оценка должна быть проведена как можно скорее в течение 6 месяцев после начала терапии ГК (рис. 1).

Настоятельно рекомендуется для пациентов, продолжающих прием ГК от 2,5 мг/сут. до <7,5 мг/сут. и имевших первоначально низкий риск переломов, которым не назначалась терапия, а также для лиц с умеренным риском переломов, которые решили не начинать терапию ОП (за исключением препаратов кальция и витамина D), проводить повторную оценку риска переломов каждые 1–2 года.

Настоятельно рекомендуется для лиц с исходно выявленным умеренным, высоким или очень высоким риском переломов, которые продолжают принимать ГК $\geq 2,5$ мг/сут. и получают антиостеопоротическую терапию ≥ 1 года, проводить повторную оценку риска переломов каждые 1–2 года. Ежегодная оценка МПК до достижения стабильных ее значений может быть предпочтительнее у пациентов с очень высоким риском переломов.

Настоятельно рекомендуется взрослым пациентам, прекратившим прием ГК, у которых остается умеренный, высокий или очень высокий риск переломов, продолжать антиостеопоротическую терапию.

Все эти настоятельные рекомендации основаны на положениях надлежащей клинической практики GCP (Good Clinical Practice) и необходимости для клиницистов стратифицировать риск пациентов, начинающих, продолжающих или прекращающих терапию ГК, несмотря на низкую достоверность доказательной базы.

Инициация лечения глюкокортикоидного остеопороза

Условно рекомендуется всем взрослым пациентам, у которых начат или продолжается прием ГК в дозе $\geq 2,5$ мг/сут. в течение >3 месяцев, оптимизировать рацион питания в соответствии с возрастом и принимать препараты кальция и витамина D в дополнение к изменению образа жизни.

Взрослым рекомендуется принимать с пищей или в виде добавок элементарный кальций в количестве до 1000–1200 мг в день и витамин D в дозе 600–800 МЕ/сут. [9]. Необходимо поддерживать уровень 25(OH)D в сыворотке крови от 30 до 50 нг/мл. Изменения в образе жизни включают отказ от курения, ограничение употребления алкоголя до 2 порций в день, сбалансированное питание, поддержание веса в рекомендуемых пределах и регулярные тренировки с отягощениями.

Настоятельно рекомендуется пациентам старше 40 лет с высоким или очень высоким риском переломов лечение антиостеопоротическими препаратами вместо лечения только препаратами кальция и витамина D.

Настоятельно рекомендуется пероральный прием бисфосфонатов, который следует предпочесть отсутствию лечения.

Условно рекомендуется лицам старше 40 лет с очень высоким риском переломов лечение терипаратидом/абалопаратидом вместо антирезорбтивных препаратов (бисфосфонаты или деносумаб), а пациентам с высоким риском переломов *условно рекомендуется* терипаратид/абалопаратид или деносумаб вместо бисфосфонатов. *Условно рекомендуется* назначать внутривенные или пероральные бисфосфонаты, терипаратид/абалопаратид или деносумаб, которые следует предпочесть лечению ралоксифеном или ромосозумабом.

Данные с высокой степенью достоверности указывают на то, что пероральные бисфосфонаты предотвращают переломы позвоночника при ГК ОП [10], что обуславливает настоятельную рекомендацию их применения. В то же время препараты паратгормона лучше увеличивают МПК через 24 и 36 месяцев и предотвращают переломы позвонков через 36 месяцев [11], поэтому в группе очень высокого риска врачи могут рекомендовать терипаратид/абалопаратид в качестве начального лечения, поскольку их анаболическое действие притупляется у пациентов, ранее получавших бисфосфонаты [12]. Исследования по внутривенной форме бисфосфонатов

и деносуаба при ГК ОП не были направлены на выявление уменьшения числа переломов, в них использовали суррогатную конечную точку — динамику МПК [13, 14]. Доказательства снижения риска переломов при лечении абалопаратидом, деносумабом, ралоксифеном или ромосозумабом были продемонстрированы исследованиями при первичном ОП, но не при ГК ОП, что привело к понижению уровня достоверности до низкого или очень низкого. Однако деносуаб и терипаратид показали лучший эффект по влиянию на МПК, чем бисфосфонаты, и могут быть более предпочтительными для назначения у пациентов с высоким риском переломов [15].

Условно не рекомендуется пациентам с высоким и очень высоким риском переломов использовать несколько препаратов одновременно, что связано с отсутствием доказательств преимущества комбинированной терапии при ГК ОП.

Условно рекомендуется всем взрослым с умеренным риском переломов предпочесть назначение перораль-

ных или внутривенных бисфосфонатов, терипаратида/абалопаратида или деносуаба отсутствию лечения; также *условно рекомендуется* отказаться от терапии ромосозумабом и ралоксифеном, за исключением тех случаев, когда у пациентов отмечалась непереносимость других антиостеопоротических препаратов, что связано с возникновением возможных неблагоприятных реакций, включая тромбоз, инсульт со смертельным исходом, серьезные сердечно-сосудистые осложнения и смерть.

Настоятельно не рекомендуется взрослым пациентам с низким риском переломов назначать бисфосфонаты, терипаратид/абалопаратид, деносуаб, ралоксифен или ромосозумаб. Это положение основано на сомнительности доказательств пользы для профилактики переломов в этой группе пациентов в сочетании с явным потенциальным вредом, который может возникнуть на фоне лечения этими препаратами. Рекомендации по ведению пациентов в зависимости от возраста представлены в таблице 2.

Таблица 2. Дополненные рекомендации по ведению пациентов со средним, высоким и очень высоким риском переломов, принимающих глюкокортикоиды

	Взрослые люди ≥40 лет	Взрослые люди <40 лет
Кальций и витамин D	Оптимизировать потребление кальция (1,000–1,200 мг/сут.) и витамина D (600–800 МЕ/сут.) в соответствии с возрастными нормами потребления. Модифицировать стиль жизни. <i>Условная рекомендация</i>	
Бисфосфонаты	Необходимо назначение лечения ОП у лиц с умеренным, высоким или очень высоким риском перелома. <i>Настоятельная рекомендация</i>	Лечение пероральными или внутривенными бисфосфонатами [†] , терипаратидом/абалопаратидом [§] или деносумабом ^{§*} у лиц с умеренным или очень высоким риском перелома. <i>Условная рекомендация</i>
Алендронат		
Ризедронат		
Ибандронат		
Золедроновая кислота	Лечение пероральными бисфосфонатами предпочтительнее отсутствия лечения из-за снижения риска переломов на фоне их приема при ГК ОП. <i>Настоятельная рекомендация</i>	
	Лечение внутривенными бисфосфонатами, ромосозумабом или ралоксифеном предпочтительнее отсутствия лечения у лиц с высоким и очень высоким риском. <i>Условная рекомендация</i>	
Препараты ПТГ	Лечение терипаратидом/абалопаратидом предпочтительнее применения антирезорбтивных препаратов у лиц с высоким и очень высоким риском. <i>Условная рекомендация</i>	
Терипаратид/абалопаратид		
Анти-RANKL	Лечение деносумабом или терипаратидом/абалопаратидом предпочтительнее применения пероральных и внутривенных бисфосфонатов у лиц с высоким риском. <i>Условная рекомендация</i>	
Деносуаб	Лечение бисфосфонатами, деносумабом или терипаратидом/абалопаратидом может назначаться в произвольном порядке у лиц с умеренным риском. <i>Условная рекомендация</i>	

	Взрослые люди ≥ 40 лет	Взрослые люди < 40 лет
СМЭР Ралоксифен	Лечение внутривенными бисфосфонатами, ромосозумабом или ралоксифеном предпочтительнее отсутствия лечения у лиц с высоким и очень высоким риском. Условная рекомендация	Рекомендуется отказаться от ралоксифена из-за риска ВТЭ и инсульта со смертельным исходом или ромосозумаба из-за неопределенного вреда, связанного с увеличением частоты инфаркта миокарда, инсульта и смерти. Условная рекомендация
Анти-склеростин Ромосозумаб	За исключением пациентов с непереносимостью других препаратов, рекомендуется отказаться от ралоксифена из-за риска ВТЭ и инсульта со смертельным исходом или ромосозумаба из-за неопределенного вреда, связанного с увеличением частоты инфаркта миокарда, инсульта и смерти. Условная рекомендация	

Примечание: ОП – остеопороз; ГК ОП – глюкокортикоидный остеопороз; ПТГ – паратиреоидный гормон; RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора NF- κ B (receptor activator of nuclear factor κ B ligand); СМЭР – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; [†] – применять с осторожностью у пациенток, которые могут забеременеть, из-за более высокой активности и более длительного периода полувыведения в костях плода; [§] – избегать применения у молодых людей с открытыми пластинами роста; [‡] – применять с осторожностью у пациенток детородного возраста из-за потенциального вреда для плода, избегать беременности в течение 5 месяцев после последней дозы

Рекомендации для особых групп пациентов, начинающих длительную терапию глюкокортикоидами, с очень высоким риском перелома

Условно рекомендуется для пациентов 40 лет и старше с очень высоким риском перелома вследствие применения одного и более курсов высокодозной терапии ГК (средняя доза ≥ 30 мг по преднизолону ежедневно в течение ≥ 30 дней), а также при кумулятивной дозе ГК ≥ 5 г течение 1 года лечение терипаратидом/абалопаратидом вместо антирезорбтивных средств независимо от показателя FRAX или МПК.

Настоятельно рекомендуется пероральный прием бисфосфонатов вместо отсутствия лечения и *условно рекомендуются* внутривенные бисфосфонаты, деносумаб, ралоксифен или ромосозумаб вместо отсутствия лечения.

Условно рекомендуется для пациентов моложе 40 лет, получающих один и более курс высокодозной ГК-терапии (средняя доза ≥ 30 мг по преднизолону ежедневно в течение ≥ 30 дней), а также при кумулятивной дозе ГК ≥ 5 г в течение 1 года лечение пероральными или внутривенными бисфосфонатами, терипаратидом/абалопаратидом или деносумабом.

В этой более молодой популяции препараты паратгормона и ромосозумаба следует применять только у взрослых с закрытыми пластинками роста. Деносумаб следует применять с осторожностью у пациентов с открытыми пластинками роста. Для пациенток, которые могут забеременеть, при умеренном или высоком риске перелома условно рекомендуется лечение пероральными или внутривенными бисфосфонатами, деносумабом или препаратами паратгормона. Антиостеопоротическая терапия не противопоказана пациенткам, которые могут забеременеть, но должна применяться при эффективной контрацепции, если они сексуально активны. Бисфосфонаты связываются со скелетом плода, как показано на моделях на животных, и имеют длительный период полураспада в костях взрослого человека с неясными неблагоприятными реакциями для скелета плода [16]. Ризедронат и ибандронат имеют более короткий период полувыведения из скелета среди всех бисфосфонатов и могут быть предпочтительны в этих

условиях. Деносумаб может нанести вред плоду и противопоказан при беременности. Следует избегать беременности в течение 5 месяцев после его последней дозы.

Условно рекомендуется для взрослых после трансплантации солидных органов и с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 35 мл/мин, которые продолжают длительное лечение ГК, лечение бисфосфонатами, деносумабом, терипаратидом/абалопаратидом или ралоксифеном, исходя из индивидуальных факторов пациента, что предпочтительнее отсутствия лечения. *Условно не рекомендуется* у таких пациентов использовать ромосозумаб из-за потенциального вреда для этой популяции больных.

Эта группа пациентов независимо от показателей МПК обычно считается подверженной повышенному риску переломов, связанному с трансплантацией солидных органов и приемом иммунодепрессантов. Общая достоверность доказательств эффективности лечения в этой популяции невелика, и при выборе препарата необходимо учитывать имеющиеся у пациента многочисленные потенциально влияющие индивидуальные факторы.

Условно рекомендуется взрослым реципиентам почечного трансплантата, длительно получающим ГК, провести экспертизу на наличие метаболических заболеваний костей, связанных с хронической болезнью почек (ХБП) с нарушением минерального обмена. У пациентов с ХБП IV и V стадий почечная остеодистрофия, включая адинамическую костную болезнь, остеомалицию, кистозно-фиброзный остеоит и смешанную уремическую остеодистрофию, встречается почти повсеместно [17]. Для исключения почечной остеодистрофии необходимо провести дополнительные обследования (определение уровня специфической костной щелочной фосфатазы и интактного паратгормона в сыворотке крови, биопсия кости). Как правило, не следует назначать бисфосфонаты, если рСКФ < 35 мл/мин. После исключения почечной остеодистрофии и гиперпаратиреоза коррекция дозы при назначении деносумаба, терипаратида/абалопаратида или ромосозумаба не требуется. Однако, если рСКФ < 30 мл/мин, деносумаб не противопоказан, но вызывает длительную и более тяжелую гипопальцемию [18]. Комиссия экспертов ACR рекомендовала

пациентам без гиперпаратиреоза при рСКФ ≥ 30 мл/мин принимать витамин D3 (холекальциферол) или витамин D2 (эргокальциферол) вместо активных метаболитов витамина D (кальцитриол, парикальцитол или доксеркальциферол). Пациентам с СКФ < 30 мл/мин могут потребоваться активные метаболиты витамина D для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови.

Рекомендации по ведению пациентов в случае неэффективности первоначально назначенного лечения

Условно рекомендуется взрослым, продолжающим лечение ГК, у которых был остеопоротический перелом через 12 месяцев и более от начала антиостеопоротической терапии или у которых наблюдалась значительная потеря МПК (например, превышающая наименьшее значимое изменение конкретного денситометра) после 1–2 лет лечения предпочесть переключение на другой класс антиостеопоротических препаратов продолжением той же терапии.

Так, если пероральный бисфосфонат является первым препаратом, назначенным по поводу ОП и есть подозрение на неоптимальную приверженность или плохую абсорбцию, основываясь на доказательствах низкой достоверности, условно рекомендуется лечение внутривенными бисфосфонатами, деносуабом, ромосозумабом или препаратами паратгормона. Однако следует отметить, что использование терипаратида после длительного лечения бисфосфонатами ослабляет анаболический отклик, но все же увеличивает МПК [19–21]. Если деносуаб является первым средством, переход на терипаратид может привести к потере МПК в течение 6–18 месяцев, и поэтому такое последовательное назначение не рекомендуется, однако лечение терипаратидом, за которым следует деносуаб, приводит к постоянному увеличению МПК [22, 23].

Рекомендации по лечению остеопороза после прекращения приема глюкокортикоидов

Настоятельно рекомендуется для взрослых, получающих антиостеопоротическую терапию и прекративших прием ГК, при отсутствии новых хрупких переломов и МПК $\geq -2,5$ СО отменить текущую терапию ОП и продолжить прием препаратов кальция и витамина D. Однако *настоятельно рекомендуется* последовательная терапия после

прекращения лечения деносуабом, терипаратидом и ромосозумабом (рис. 2) Эта рекомендация основана на доказательствах с низкой степенью достоверности и на балансе между пользой и вредом от продолжительного лечения антиостеопоротическими препаратами. Прекращение приема деносуаба может быть связано с увеличением частоты переломов позвонков [24], которые можно предотвратить, если начать прием бисфосфонатов через 6–7 месяцев после последнего его введения [25–27]. Значительная потеря костной массы может произойти после прекращения приема терипаратида, хотя эффективность против переломов может сохраняться еще в течение 18 месяцев, поэтому рекомендуется перевод на антирезорбтивную терапию [28]. После отмены ромосозумаба, применение которого ограничено в настоящее время 12 месяцами, может последовать лечение деносуабом или бисфосфонатами [29].

Условно рекомендуется пациентам старше 40 лет, которые прекращают терапию ГК и продолжают подвергаться высокому риску перелома (МПК $\leq -2,5$ СО или хрупкие переломы в анамнезе, произошедшие после ≥ 12 месяцев терапии), продолжать текущую терапию или перейти на другой класс антиостеопоротических препаратов.

Настоятельно рекомендуется продолжающим прием ГК пациентам старше 40 лет, которые прекращают прием деносуаба, начать лечение бисфосфонатами.

Точные сроки, доза и продолжительность применения бисфосфонатов после прекращения приема деносуаба все еще изучаются, но лечение в течение как минимум 1 года пероральными или от 1 до 2 лет внутривенными бисфосфонатами представляется целесообразным, пока не будут доступны дополнительные данные [26, 30].

Условно рекомендуется для пациентов старше 40 лет, прекративших прием ГК, которые завершили курс лечения терипаратидом/абалопаратидом, перевод на бисфосфонаты, что предпочтительнее по сравнению с отсутствием приема антиостеопоротических препаратов.

Так, прекращение приема препаратов паратгормона может привести к постепенной потере костной массы, набранной в течение 12–18 месяцев, что может быть предотвращено назначением бисфосфонатов или деносуаба [31]. Если после прекращения терапии терипаратидом пациент последовательно перешел на лечение деносуабом, то по завершении его введения следует начать прием бисфосфонатов.

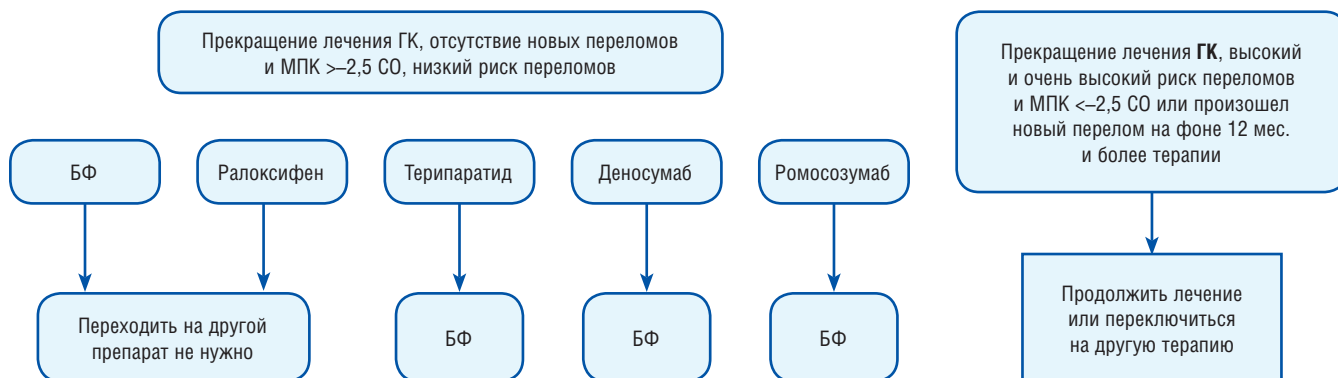


Рис. 2. Рекомендации по лечению остеопороза при прекращении приема глюкокортикоидов (ГК) (адаптировано из [6]): МПК – минеральная плотность костей; СО – стандартное отклонение; БФ – бисфосфонаты

Обсуждение

Появление новой версии рекомендаций ACR по профилактике и лечению ГК ОП обусловлено несколькими объективными причинами. Во-первых, во многих международных рекомендациях появилась новая градация риска переломов — очень высокий риск, — что побудило авторов сделать попытку в соответствии с этим стратифицировать пациентов, начинающих или продолжающих длительный прием ГК. В группу очень высокого риска переломов были включены лица, имевшие остеопоротический перелом в анамнезе, или МПК по Т-критерию ≤ -3.5 СО или FRAX (скорректированный по дозе ГК) ООП $\geq 30\%$ или бедра $\geq 4,5\%$ (для пациентов 40 лет и старше), или прием ГК ≥ 30 мг/сут. более 30 дней, или кумулятивную дозу ГК ≥ 5 г/год. Кроме того, изменились критерии и для других групп риска для пациентов старше 40 лет. Например, во все группы были добавлены показатели МПК, при этом при умеренном риске перелома МПК должна соответствовать остеопении. Эти точки отсечения были использованы для стратификации риска в вопросах PICO (Patient/Intervention/Comparator/Outcomes). За каждое положение проголосовали более 70% экспертов.

Во-вторых, появились новые лекарственные препараты для лечения ОП. В-третьих, широко обсуждаются вопросы назначения анаболических препаратов как лекарственных средств первого выбора у пациентов с очень высоким риском перелома. В-четвертых, в связи с тем, что одни препараты имеют ограниченный срок применения (терипаратид, ромосозумаб), другие при длительном применении могут увеличивать риск неблагоприятных реакций (бисфосфонаты, деносумаб), а третьи после отмены приводят к увеличению риска переломов позвонков (деносумаб) или потери МПК (терипаратид, деносумаб), рассматриваются вопросы о последовательной терапии у пациентов с ОП.

Для взрослых старше 40 лет комиссия проголосовала за то, чтобы предоставить клиницистам возможность выбирать терапию ОП на основе конкретных сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента, значений МПК, наличия переломов в анамнезе и других характеристик, а не ранжировать рекомендации по лечению. Данные по профилактике переломов при ГК ОП в настоящее время ограничены, доказательства получены только при пероральном приеме бисфосфонатов и лечении терипаратидом [32]. Анаболические препараты могут быть предпочтительны при инициации лечения для лиц с очень высоким риском переломов с учетом динамики МПК и преимуществ в профилактике переломов позвонков по сравнению с антирезорбтивными препаратами у женщин в постменопаузе. Следует отметить, что абалопаратид и ромосозумаб не одобрены в США для профилактики и лечения ГК ОП, хотя они и фигурируют в данных рекомендациях. В России абалопаратид не зарегистрирован, а у ромосозумаба так же, как и во всем мире, показанием для назначения является постменопаузальный остеопороз.

Ограничением обсуждаемых рекомендаций является отсутствие данных о переломах в клинических испытаниях, специфичных для ГК ОП. Поэтому были проанализированы результаты клинических исследований в общей популяции пациентов с ОП, когда данные по ГК ОП были недоступны. Это внесло снижение достоверности доказательств и неточность в оценку преимуществ лечения

в популяции с ГК ОП, из-за чего большинство представленных рекомендаций являются условными.

Как и в рекомендациях ACR 2017 года, остается деление пациентов по возрастному принципу — старше и моложе 40 лет. В то же время алгоритм FRAX для подсчета риска перелома не может применяться у женщин в пременопаузе, так как разработан для женщин в постменопаузе, что связано со сбором эпидемиологических данных по переломам, лежащих в его основе [33]. Поэтому целесообразно риск переломов у женщин в пременопаузе, имеющих потенциал деторождения, оценивать, как предложено в данных рекомендациях для пациенток моложе 40 лет.

В России используется оценка риска переломов по возраст-зависимой кривой, рассчитанной по алгоритму FRAX, разработанному для нашей страны на основании российских эпидемиологических данных по низкоэнергетическим переломам. Поэтому необходимо разработать свои критерии очень высокого риска перелома, которые будут использовать наши клиницисты в своей практической деятельности.

Данных о лечении ГК ОП у молодых пациентов пока недостаточно, поэтому уровень доказательной базы варьирует от низкого до очень низкого, а рекомендации носят условный характер. В настоящее время сохраняется необходимость проведения дальнейших исследований по изучению противопереломного действия антиостеопоротических препаратов у этой категории больных.

Зарегистрированными в России препаратами для лечения ГК ОП являются алендронат, золедроновая кислота, деносумаб и терипаратид, а также активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Следует заметить, что в рассматриваемых рекомендациях среди лекарственных средств для лечения ГК ОП активные метаболиты витамина D упоминаются лишь в связи с ХБП IV и V стадий. В то же время метаанализ рандомизированных клинических исследований при ГК ОП, в который вошли также исследования у пациентов с ревматическими заболеваниями, продемонстрировал, что они более эффективно предотвращали потери МПК и уменьшали риск переломов позвонков по сравнению не только с плацебо или отсутствием лечения, но и с нативным витамином D или монотерапией препаратами кальция [34]. В Российских клинических рекомендациях относительными показаниями для назначения активных метаболитов витамина D являются ХБП с СКФ менее 60 мл/мин (ХБП III–V стадий); возраст старше 65 лет, высокий риск падений у пожилых пациентов; прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D (в том числе ГК) и отсутствие достаточного эффекта от лечения антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D [35].

Как и в рекомендациях 2017 г., эксперты ACR рекомендуют постоянный прием небольшой дозы витамина D (600–800 МЕ), согласно отчету Института медицины США [9], однако в нашей стране для лечения ОП применяется более высокая доза нативного витамина D (холекальциферола), которая должна составлять не менее 800–1000 МЕ, а при приеме антиостеопоротических препаратов может быть увеличена до 2000 МЕ/сут. [36].

Заключение

Таким образом, пациентам, которым назначено длительное лечение ГК, требуется как можно более ранняя оценка риска низкоэнергетических переломов, а при

выявлении очень высокого, высокого или среднего риска — назначение антиостеопоротической терапии. Пациенты должны находиться под диспансерным наблюдением для мониторинга эффективности проводимой терапии и при необходимости своевременно переводиться на другой препарат. При наличии очень высокого риска перелома следует рассмотреть вопрос о назначении в качестве препарата первого выбора терипаратида с последующим переходом на антирезорбтивный препарат. Отмена ГК дает возможность прекратить патогенетическое лечение ОП, однако следует продолжить прием препаратов кальция и витамина D, при этом ежегодно контролировать риск переломов по FRAX, МПК и проводить морфометрию позвоночника для исключения «немых» переломов позвонков. У пожилых пациентов с высоким и очень высоким риском переломов следует продолжать антиостеопоротическое лечение, так как у них выходят на первый план механизмы потери костной ткани, связанные с процессом старения.

Представленные ACR рекомендации по ГК ОП содержат обновленные данные по выявлению и ведению пациентов, начавших длительную терапию ГК, которые могут клиницистам выбрать оптимальную схему лечения.

В то же время необходимы дальнейшие исследования для подтверждения риска переломов у молодых пациентов, у которых не применим FRAX, а также для выработки наилучших схем и оптимальной продолжительности терапии при ГК ОП.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):885-906. doi: 10.1016/j.berh.2007.06.002
2. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ, Анохина ТН, Аношенкова ОН, Батын СЗ, и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса больных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. *Остеопороз и остеопатия*. 2014;17(3):9-14. [Baranova IA, Ershova OB, Anaev EK, Anikhina TN, Anoshenkova ON, Batyn SZ, et al. Prevalence and risk factors of low-energy skeletal fractures in patients with chronic inflammatory diseases. The results of a multicenter study of the Russian Association on Osteoporosis GLUKOST. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;17(3):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo201439-14
3. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: Relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1383-1389. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383
4. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):208-214. doi: 10.1002/art.22294
5. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis Int*. 2011; 22:809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
6. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(12):2405-2419. doi: 10.1002/acr.25240
7. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-735. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
9. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-58. doi: 10.1210/jc.2010-2704
10. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2
11. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-2039. doi: 10.1056/NEJMoa071408
12. Chandran M. The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):724-738. doi: 10.20945/2359-3997000000564
13. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al.; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): A multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9671):1253-1263. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6
14. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):445-454. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30075-5
15. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3346-3355. doi: 10.1002/art.24879
16. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology*. 1999;60(2):68-73. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H
17. Moe S, Drücke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69(11):1945-1953. doi: 10.1038/sj.ki.5000414
18. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawai A. Hypocalcemia and bone mineral changes in hemodialysis patients with low bone mass treatment.

- ed with denosumab: A 2-year observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1900-1907. doi: 10.1093/ndt/gfaa359
19. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, et al.; EUROFORIS Investigators. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):852-860. doi: 10.1210/jc.2007-0711
 20. Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, Wermers RA, Wan X, Krohn KD, et al. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1328-1336. doi: 10.1002/jbmr.1853
 21. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19:745-751. doi: 10.1359/JBMR.040117
 22. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): Extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1147-1155. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5
 23. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: Combination and sequential approaches. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:385-395. doi: 10.1007/s11914-014-0237-9
 24. Cosman F, Huang S, McDermott M, Cummings SR. Multiple vertebral fractures after denosumab discontinuation: FREEDOM and FREEDOM extension trials additional post hoc analyses. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2112-2120. doi: 10.1002/jbmr.4705
 25. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221
 26. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, et al. Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e255-e264. doi: 10.1210/clinem/dgz095
 27. Tutaworn T, Nieves JW, Wang Z, Levin JE, Yoo JE, Lane JM. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risenedronate: A retrospective study. *Osteoporos Int*. 2023;34(3):573-584. doi: 10.1007/s00198-022-06648-9
 28. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone*. 2017;98:54-58. doi: 10.1016/j.bone.2017.03.006
 29. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, Leder BZ, Lewiecki EM, Miyauchi A, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: The importance of treatment sequence. *Osteoporos Int*. 2022;33(6):1243-1256. doi: 10.1007/s00198-021-06174-0
 30. Solling AS, Harslof T, Langdahl B. Treatment with zoledronate subsequent to denosumab in osteoporosis: A 2-year randomized study. *J Bone Miner Res*. 2021;36:1245-1254. doi: 10.1002/jbmr.4305
 31. Napoli N, Langdahl BL, Ljunggren Ö, Lespessailles E, Kapetanios G, Kocjan T, et al. Effects of teriparatide in patients with osteoporosis in clinical practice: 42-month results during and after discontinuation of treatment from the European Extended Forsteo® Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int*. 2018;103(4):359-371. doi: 10.1007/s00223-018-0437-x
 32. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: A network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(6):1989-1998. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4
 33. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(Suppl 2):407-413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y
 34. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: A review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int*. 2004;15(8):589-602. doi: 10.1007/s00198-004-1614-5
 35. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. [Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteol2930
 36. Лесняк ОМ (ред.). Остеопороз; 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. [Lesnyak OM (ed.). Osteoporosis; 2nd edition, revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (In Russ.)].

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

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

Интерлейкин 17 как центральный компонент патогенеза боли, связанной с иммуновоспалительным процессом: новая «мишень» фармакотерапии

А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, Т.В. Дубинина

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

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

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

Поступила 25.01.2023
Принята 04.03.2023



Каратеев Андрей Евгеньевич — д.м.н., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Современная патогенетическая терапия иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) направлена не только на снижение активности (хотя достижение ремиссии и низкой воспалительной активности остается основной целью лечения), но и на максимально быстрое и полное устранение основных симптомов, вызывающих снижение качества жизни пациентов. Особое значение придается эффективному контролю хронической боли — основному и наиболее тягостному проявлению ИВРЗ. Для решения этой задачи продолжается активное изучение патогенеза хронической боли при ИВРЗ, направленное на поиск новых «мишеней» фармакотерапии. Так, в настоящее время четко доказана роль нейропластических изменений, центральной сенситизации (ЦС) и коморбидной фибромиалгии как важнейшего элемента формирования клинической картины ИВРЗ. Признаки ЦС в зависимости от инструмента ее выявления определяются у 20–40% больных ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА) и аксиальным спондилоартритом (аксСпА).

Принципиальную роль в развитии хронической боли при ИВРЗ играет интерлейкин (ИЛ) 17. Этот цитокин занимает ведущую позицию в развитии «цитокинового каскада», индуцируя синтез различных цитокинов и хемокинов, а также хемотаксис и активацию нейтрофилов и Т-клеток. Индукция синтеза медиаторов воспаления (в т. ч. простагландина E2) определяет роль ИЛ-17 в активации ноцицепторов и их сенситизации. Также ИЛ-17 принимает активное участие в нейроиммунных взаимодействиях, активируя клетки глии и воздействуя на рецепторы, представленные на мембране нейронов задних рогов спинного мозга. Это определяет роль ИЛ-17 как одного из индукторов развития нейропластических изменений и ЦС.

Фармакологическая блокада ИЛ-17 — известный путь подавления активности ИВРЗ, таких как ПсА и аксСпА. Однако этот механизм позволяет также оказывать существенное влияние на хроническую боль. В частности, ингибитор ИЛ-17 иксекизумаб показал высокий анальгетический потенциал в ходе серии исследований при ПсА и аксСпА (SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, COAST V и COAST W). Важно отметить, что этот препарат демонстрировал очень быстрый обезболивающий эффект: интенсивность болевых ощущений статистически значимо снижалась уже через 7 дней после первого введения. Эти данные позволяют говорить о специфическом влиянии иксекизумаба на ноцицептивную систему, независимую от противовоспалительного эффекта. Данный факт позволяет рассматривать иксекизумаб как препарат выбора для лечения пациентов с ПсА и аксСпА, испытывающих выраженную боль и имеющих признаки ЦС и фибромиалгии.

Ключевые слова: интерлейкин 17, хроническая боль, центральная сенситизация, иксекизумаб, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит

Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Дубинина ТВ. Интерлейкин 17 как центральный компонент патогенеза боли, связанной с иммуновоспалительным процессом: новая «мишень» фармакотерапии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):154–161.

INTERLEUKIN 17 AS A CENTRAL COMPONENT OF THE PATHOGENESIS OF PAIN ASSOCIATED WITH IMMUNOINFLAMMATORY PROCESS: A NEW “TARGET” OF PHARMACOTHERAPY

Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Tatiana V. Dubinina

Modern pathogenetic therapy of inflammatory rheumatic diseases (IRD) is aimed not only at reducing disease activity (although achieving remission and low disease activity remains the main goal of treatment), but also at eliminating as quickly and completely as possible the main symptoms that cause a decrease in the quality of life of patients. Particular importance is attached to effective control of chronic pain — the main and most distressing manifestation of IRD. To solve this problem, the pathogenesis of chronic pain in IRD continues to be actively studied, aimed at finding new “targets” of pharmacother-

apy. Thus, the role of central sensitization (CS) and comorbid fibromyalgia in the formation of clinical manifestations of IRD is now clearly proven. Signs of CS, depending on the instrument of its detection, are determined in 20–40% of patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and axial spondyloarthritis (AxSpA).

Interleukin (IL) 17 plays a fundamental role in the development of chronic pain in IIR. This cytokine takes a leading position in the development of the "cytokine cascade", inducing the synthesis of various cytokines and chemokines, as well as chemotaxis and activation of neutrophils and T cells. Induction of synthesis of inflammatory mediators (including prostaglandin E2) determines the role of IL-17 in activation of nociceptors and their sensitization. IL-17 also takes an active part in neuroimmune interactions by activating glia cells and affecting receptors present on the membrane of neurons of the posterior horns of the spinal cord. This defines the role of IL-17 as one of the inducers of CS development.

Pharmacologic blockade of IL-17 is a known pathway to suppress the activity of IIRPs such as PsA and AxSpA. However, this mechanism also allows for significant effects on chronic pain. In particular, the IL-17 inhibitor ixekizumab has shown high analgesic potential in a series of studies in PsA and AxSpA (SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2, COAST V and COAST W). It is important to note that this drug demonstrated a very rapid analgesic effect: pain intensity was significantly reduced already 7 days after the first injection. These data suggest a specific effect of ixekizumab on the nociceptive system, independent of the anti-inflammatory effect. This fact allows us to consider ixekizumab as a drug of choice for the treatment of patients with PsA and AxSpA who experience severe pain and have signs of CS and fibromyalgia.

Key words: interleukin 17, chronic pain, central sensitization, ixekizumab, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu, Dubinina TV. Interleukin 17 as a central component of the pathogenesis of pain associated with immuno-inflammatory process: A new "target" of pharmacotherapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2): 154–161 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-154-161

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), такие как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), аксиальный спондилоартрит (аксСпА), — это неуклонно прогрессирующая патология, определяющая серьезные страдания, инвалидизацию и реальную угрозу гибели пациентов вследствие системных проявлений, развития коморбидных болезней и осложнений терапии [1]. Высокая распространенность ИВРЗ (частота РА в современной популяции составляет от 0,2 до 1%, ПсА — от 0,1% до 2,0%, аксСпА — от 0,1% до 1,4%) и поражение лиц преимущественно молодого и среднего, трудоспособного возраста определяют несомненную медицинскую и социальную значимость этих нозологических форм [2–4]. Поэтому разработка методов эффективного лечения ИВРЗ всегда рассматривалась как одна из приоритетных задач ревматологической науки.

Сегодня, благодаря успехам фундаментальных исследований и фармакологической индустрии, практикующие врачи получили в свое распоряжение весьма действенные инструменты патогенетической терапии ИВРЗ. Это прежде всего генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы янус-киназ (иЯК), способные целенаправленно подавлять биологические эффекты цитокинов, вызывающих каскад иммунного воспаления. Применение комбинированной патогенетической терапии, включающей синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и ГИБП/иЯК, позволяет достичь принципиальной цели терапии ИВРЗ (согласно стратегии «лечение до достижения цели» (T2T, treat-to-target)) — ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) у большей части пациентов [1].

Более того, высокий лечебный потенциал современных терапевтических схем позволяет не только остановить прогрессирование болезни, но и ставит амбициозную задачу добиться достаточно высокого качества жизни пациентов с ИВРЗ, максимально приближенного к состоянию здоровых людей [5].

Это принципиально важно, поскольку качество жизни ревматологических больных существенно снижено. В частности, Z. Yang и соавт. [6] недавно представили метаанализ 75 исследований, в которых оценивалось качество жизни больных псориазом, бляшечным псориазом и ПсА с использованием опросника EQ-5D (EuroQol Five-Dimension). Интересно, что наименьший процент жалоб

пациентов определялся в категории «уход за собой», а наибольший — в категории «боль/дискомфорт», особенно у пациентов с ПсА. Значительное снижение качества жизни больных аксСпА было показано в исследовании EMAS, проводившемся в 13 странах Европы в 2017–2018 гг.; 90,1% опрошенных пациентов отметили существенные проблемы по таким параметрам, как социальное взаимодействие, общественная жизнь, утрата трудоспособности и страх за будущее [7].

Необходимо отметить четкую взаимосвязь между активностью ИВРЗ и снижением качества жизни. Иллюстрацией этого положения может служить метаанализ 37 исследований ($n=31983$), проведенный M. Haridoss и соавт. [8]. Согласно полученным данным, у пациентов с РА с отсутствием, низкой, умеренной и высокой активностью по DAS28 (Disease Activity Score 28) средний уровень счета по EQ-5D составлял 0,78 (0,65–0,90), 0,73 (0,65–0,80), 0,53 (0,32–0,74) и 0,47 (0,32–0,62) соответственно.

Параметры, оцениваемые самим пациентом

Ведущее значение в снижении качества жизни пациентов с ИВРЗ играют основные симптомы болезни, описываемые как PRO — «patients reported outcomes» («параметры, оцениваемые самим пациентом»). К ним относится прежде всего боль, а также усталость (утомляемость), нарушение функции, плохое общее самочувствие и психоэмоциональные нарушения (депрессия и тревога) [5].

Боль является наиболее характерным и тягостным проявлением ИВРЗ. Согласно данным D.F. McWilliams и соавт. [9], наблюдавших три когорты британских пациентов с РА, «дискретная персистирующая» боль наблюдалась в течение 3 лет наблюдения (несмотря на лечение) в 59–79% случаев. В своем обзоре, посвященном данной теме, V. Kodumudi и K. Rajput [10] выяснили, что боль отмечается у 88% больных ПсА. Интенсивная воспалительная боль в спине — «визитная карточка» аксСпА; однако следует отметить, что источники боли при этом круге заболеваний не ограничиваются только позвоночником. Более 50% пациентов также испытывают выраженные суставные боли (особенно серьезные страдания вызывает коксит), а также болевые ощущения, связанные с энтезитами, а 25–30%

больных аксСпА испытывают боли, связанные с поражением глаз [11–13].

Вторым по значимости симптомом, определяющим тяжесть страданий и снижение качества жизни больных ИВРЗ, является слабость (утомляемость) [14]. По мнению E. Beckers и соавт. [15], оценивших результаты 134 обзоров по данной тематике, выраженная или очень выраженная слабость отмечается у 2/3 больных с этими нозологическими формами. В недавно опубликованном обзоре G. Chmielewski и соавт. [16] распространенность усталости (на уровне умеренной и выраженной интенсивности по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) и другим инструментам оценки) при РА составляет 40–70%, при АС – 50–70%, при ПсА – 30–50%.

Значительную роль в формировании клинической картины ИВРЗ играют психоэмоциональные нарушения, частота которых весьма высока. Так, согласно метаанализу 33 исследований ($n=74633$), проведенному J. Hill и соавт. [17], частота тревожных нарушений при РА составляет 62,1% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 43,6–80,6%), депрессии – 32,1% (95% ДИ: 21,6–42,7%). При этом, по данным A.R. Machin и соавт. [18], которые провели анализ 20 работ ($n=7452$), тревога и депрессия у больных РА четко коррелировала с показателями активности заболевания и качеством жизни.

Частота депрессии и тревоги при ПсА была оценена E.Z. Zusman и соавт. [19] по данным 18 исследований. Она составила 17% и 19%, что на 44% и 49% соответственно превосходило аналогичные показатели в здоровой популяции. Согласно данным метаанализа 16 исследований, проведенного S. Zhao и соавт. [20], выраженная депрессия (>11 по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)) была зафиксирована в среднем у 15% больных аксСпА.

Любопытно отметить, что, несмотря на отличия в патогенезе и клинике ИВРЗ, пациенты с разными нозологическими формами демонстрируют близкую оценку основных симптомов. Это демонстрируют данные двух регистров CORRONA, включавшие 11350 пациентов с РА, 2003 пациентов с ПсА и 495 пациентов с аксСпА. В среднем оценка общей активности заболевания пациентами составила при РА, ПсА и аксСпА 43,2, 36,9 и 50,2, боли – 39,5, 38,9 и 46,1, усталости – 43,4, 41,1 и 48,3 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) соответственно [21].

Особенности хронической боли при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Появление кардинальных симптомов ИВРЗ – боли и усталости – традиционно связывается с иммуновоспалительным повреждением структур скелетно-мышечной системы. «Атака» иммунных комплексов и активированного комплемента на высокодифференцированные клетки и межклеточный матрикс вызывает каскад некробиотических изменений, сопровождающийся массивным выбросом DAMP (damage-associated molecular pattern, молекулярный комплекс повреждения) – «обломков» биологических структур (фосфолипидов, ДНК и РНК, структурных белков) и активных субстанций (ионов H^+ и K^+ , белков теплового шока – Hsp60, Hsp70 и Hsp90, убиквитина, свободных жирных кислот и др.), являющихся мощным стимулом для периферических болевых рецепторов. Цитокин-индуцированная гиперпродукция медиаторов

воспаления – простагландина E2 (ПГЕ2), лейкотриена B4 (ЛТВ4), фактора роста нервов (ФРН), субстанции P (сР), брадикинина, гистамина и др. – усиливает активацию ноцицепторов и вызывает феномен периферической сенситизации, существенно повышая чувствительность нервных окончаний к болевым и неболевым стимулам [22–24].

Однако развитие хронической боли при ИВРЗ определяется не только периферическими механизмами. Стойкая ноцицептивная афферентация, вызванная постоянной стимуляцией и сенситизацией болевых рецепторов, является весьма энергозатратным процессом, что связано с необходимостью поддержания трансмембранного ионного градиента и синтеза нейротрансмиттеров с области синаптических переходов. Ответом нейронов на длительную болевую стимуляцию становятся функциональные изменения нервных волокон, призванные снизить потребность в аденозинтрифосфате и проявляющиеся активацией потенциал-зависимых рецепторов (VGSCs, VGCCs, VGKCs) с открытием связанных с ними ионных каналов (для снижения потенциала действия). Кроме этого, системное воспаление оказывает активирующее действие на нейрональное окружение (через клетки микроглии, астроциты, леммоциты, резидентные макрофаги нейрональной ткани), стимулируя лиганд-зависимые трансмембранные каналы. Ведущую роль здесь играют глутаматные рецепторы (NMDA (N-methyl-D-aspartate), AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)), пуриновые рецепторы (P_2X), TrkA-рецептор (для ФРН), NK1R (neurokinin-1 receptor; для сР); кроме этого, прямое возбуждающее действие на лиганд-зависимые ионные каналы могут оказывать цитокины и хемокины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), CXCL-8, CCL2-5, 11 и др. [22–24].

Комплекс функциональных изменений болевых нейронов, охватывающий в первую очередь зону первичной модуляции ноцицептивного сигнала (синапсы задних рогов спинного мозга (ЗРСМ)), приводит к т. н. нейропластическим изменениям. Их патофизиологическим проявлением становится феномен *центральной сенситизации* (ЦС) – снижение потенциала действия и более легкое возбуждение (деполяризация мембраны и активация синаптического выброса нейротрансмиттеров) ноцицептивных нейронов в ответ на болевые и неболевые стимулы, что приводит к значительному снижению болевого порога, аллодинии и проявлению симптомов, напоминающих невропатическую боль (типичные дескрипторы – «жгучая», «стреляющая», «разрезающая», «холодящая» боль) [22–26].

ЦС рассматривается сегодня как важнейший элемент формирования хронической *дисфункциональной* боли. Весьма серьезную ситуацию с этой патологией демонстрирует недавно опубликованный метаанализ 63 исследований ($n=13035$), проведенный Z. Rutter-Locher и соавт. [27]. У пациентов с ИВРЗ (РА, ПсА, СпА) признаки высоковероятной ЦС (в т. ч. проявляющейся симптомами невропатической боли) выявляются с использованием опросника DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) – у 31%, PainDETECT – у 36%, LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale) – у 40%, CSI (Central Sensitization Inventory) – у 42%.

Сочетание ЦС и психоэмоциональных нарушений (в развитии которых активное участие принимает системное воспаление) определяет ситуацию, когда хроническая боль формируется в виде самостоятельного синдрома, относительно независимого от периферического тканевого

повреждения и иммунного воспаления. По сути речь идет о развитии фибромиалгии (ФМ) как коморбидного заболевания, что существенно меняет клиническую картину ИВРЗ и снижает субъективный ответ пациента на проводимую патогенетическую терапию [25, 26]. Так, по результатам метаанализа 40 исследований, проведенного S.J. Duffield и соавт. [28], частота ФМ у пациентов с РА достигает 21% (от 4,9% до 52,4%), у пациентов с ПсА — 18% (от 9,6% до 27,2%), у пациентов с аксСпА — 13,0% (от 4,11% до 25,2%).

ЦС и ФМ («невоспалительная боль») считаются одной из причин сохранения «резидуальных» (остаточных) симптомов, которые могут определяться у пациентов с ИВРЗ, достигших формальной ремиссии/НВА по стандартным индексам активности [29]. Так, K. Michaud и соавт. [30], проведя метаанализ 55 исследований, отметили сохранение резидуальной боли (>10 мм по ВАШ) у 51,1%, а функциональных нарушений (HAQ (Health Assessment Questionnaire) >0,5) примерно у 20% больных РА с ремиссией или НВА по DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка). В работе L.C. Coates и соавт. [31] на основании анализа 42 публикаций было показано, что среди пациентов с ПсА, достигших ремиссии по DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), до 10% продолжали испытывать боль на уровне более 15 мм по ВАШ. В работе C. Webers и соавт. [32] было показано, что среди 267 пациентов с аксСпА, имевших НВА (ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) <2,1), 42,7% сохраняли утомляемость, а 17,8% — боль на уровне >4 по шкале 0–10.

Проблемы, связанные с контролем боли при ИВРЗ, заставляют искать новые возможности воздействия на ноцицептивную систему, в т. ч. в рамках патогенетической терапии с применением таргетных антицитокиновых ГИБП.

Роль интерлейкина 17 в развитии хронической боли

В последнее время большой интерес в патогенезе хронической боли при ИВРЗ привлекает ИЛ-17 — прежде всего как потенциальная «мишень» для современной фармакотерапии [33].

Этот цитокин является одним из принципиально важных участников иммунновоспалительных процессов; согласно классической схеме, он вырабатывается Т-хелперами 17 (Th17, T helper 17 cells) в ответ на стимуляцию ИЛ-23. Однако это не единственный источник образования ИЛ-17 — он также может синтезироваться ИЛ-23 независимым путем, и его источником являются $\gamma\delta$ T-клетки, $\alpha\beta$ T-клетки, врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3, type 3 innate lymphoid cells), естественные Т-киллеры (NKT, natural killer T cells) и Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) [33–35].

Семейство ИЛ-17 представлено 6 белками, обладающими высоким структурным сходством: ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (известный также как ИЛ-25) и ИЛ-17F. Основную роль в качестве провоспалительных цитокинов играют ИЛ-17А и ИЛ-17F; напротив, ИЛ-17Е обладает выраженным противовоспалительным действием. Рецептором для ИЛ-17 является гетеромерный трансмембранный комплекс, обладающий специфичностью к различным представителям этого семейства. Этих рецепторов пять: от ИЛ-17АR до ИЛ-17ЕR. ИЛ-17 обладает плюрипотентным действием: после активации соответствующего рецептора могут за-

пускаться несколько внутриклеточных сигнальных путей (ВСП), таких как NF- κ B, JNK, Erk1/2 и p38, белки, C/EBPs, JAK/STAT, PI3K [34, 35].

ИЛ-17 считается одним из основных участников патологических процессов, определяющих развитие и прогрессирование ПсА и аксСпА. С одной стороны, это мощный неспецифический провоспалительный агент, вызывающий экспрессию генов ряда других цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ГМ-КСФ, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и хемокинов (CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL7), хемотаксис нейтрофилов и моноцитов, активацию CD8⁺ (Т-киллеры) и других эффекторных клеток. С другой стороны, ИЛ-17А и ИЛ-17F способны оказывать специфическое действие, вызывая ряд характерных для ПсА и аксСпА изменений [34, 35].

Так, особая роль ИЛ-17 в развитии псориаза и ПсА заключается в способности воздействовать на кератиноциты, индуцируя гиперпродукцию многих цитокинов, в т. ч. ИЛ-17, а также активировать дендритные клетки (источник ИЛ-23) и «привлекать» в дерму нейтрофилы и Т-киллеры. Таким образом, Th17 не только стимулируют иммунновоспалительное повреждение кератиноцитов, но и «замыкают» петлю обратной связи, активируя хорошо известную патологическую ось: дендритная клетка — ИЛ-23 — Th17 — кератиноцит [34, 35].

Ключевая роль ИЛ-17 в развитии СпА определяется, помимо неспецифического провоспалительного действия, способностью этого цитокина оказывать влияние на резидентные клетки энтезиальной ткани (ИЛ23R-позитивные), в т. ч. М1-макрофаги и Т-киллеры, вызывать активацию матриксных металлопротеиназ (ММП1, ММП9 и ММП13), способствовать дифференцировке остеокластов (через систему NF- κ B/RANKL) и тем самым вызывать деструкцию костной ткани. Но при этом ИЛ-17 может быть ответственен за неоангиогенез и гетеротопическую оссификацию (формирование синдесмофитов), индуцируя STAT3-зависимое остеобласт-опосредованное ремоделирование кости, синтез сосудисто-эндотелиального (СЭФР) и трансформирующего фактора роста b (ТФР-b) [34, 35].

Сегодня ИЛ-17 рассматривается в качестве одного из наиболее важных цитокинов, ответственных за развитие хронической боли. При этом влияние ИЛ-17 реализуется как на «периферии» (где развивается «воспалительная» боль), так и на уровне ЗРСМ, где данный цитокин участвует в развитии ЦС («невоспалительная» боль). Как было отмечено выше, ИЛ-17А и ИЛ-17F оказывают мощный провоспалительный эффект, который возникает как следствие экспрессии генов, отвечающих за синтез многих других активных цитокинов и хемокинов («цитокиновый каскад»). Кроме того, стимуляция ИЛ-17AR запускает ряд ВСП — в частности, p38/c-Fos и JNK/c-Jun, ответственных за экспрессию генов ЦОГ-2 и ПГЕ2 синтазы. Таким образом, ИЛ-17 напрямую «включает» синтез ПГЕ2, являющегося одним из главных медиаторов боли и воспаления. Также ИЛ-17 отвечает за индукцию синтеза ММП1, ММП9, ММП13 и ФНО- α , оказывающих мощное сенситизирующее действие на периферический болевой рецептор [36–38].

Наиболее интересно воздействие ИЛ-17 на нейроны ЗРСМ, определяющее формирование ноципластических изменений и развитие феномена ЦС. Этот цитокин, как представляется, имеет ведущее значение в обеспечении нейроиммунного взаимодействия. Так, рецепторы

ИЛ-17А и ИЛ-17F широко представлены на пре- и пост-синаптической мембране нейронов спинного мозга. Ряд экспериментальных исследований показал, что ИЛ-17, синтезируемый астроцитами и микроглиальными клетками, непосредственно воздействует на NMDA-рецепторы ноцицептивных нейронов и способствует усилению синтеза глутамата за счет повышения активности везикулярного глутаматного транспортера (VGLUT2). Кроме этого, обсуждается влияние ИЛ-17 на экспрессию гена и активацию рецепторов TRPV1 (ванилоидный) и TRPV4, участвующих в развитии сенситизации нейронов [36–38].

Экспериментальные работы демонстрируют важную роль ИЛ-17 в развитии невропатической боли при повреждении нерва за счет стимуляции пролиферации астроцитов и глиальных клеток, привлечения Т-лимфоцитов и макрофагов и индукции выработки последними факторов роста (СЭФР, ТФР- β и мощного аллогена — ФРН), а также серии провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 β и интерферон γ . Сообщается, что влияние ИЛ-17 на развитие механической гипералгезии как характерного проявления дисфункции ноцицептивной системы может быть опосредовано синтезом изофермента фибронектина (FN-CS1, fibronectin containing connecting segment 1), фосфорилированной кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (p-CaMKII) и фосфорилированного белка, связывающего циклический аденозинмонофосфат (p-CREB, cyclic adenosine monophosphate response element binding protein) [36–38].

Важно отметить, что влияние ИЛ-17 на периферическое воспаление, боль и центральную сенситизацию имеет реципрокную взаимосвязь с эффектами ИЛ-23, ГМ-КСФ и хемокина CCL17. В частности, проноцицептивное действие ИЛ-23 (синтез которого, по механизму обратной связи, зависит от продукции ИЛ-17) опосредуется стимуляцией Т-лимфоцитов и макрофагов, а также активацией TRPV1. Показана взаимосвязь между уровнем ИЛ-23 и развитием хронической боли, депрессии и тревоги при ИВРЗ [39–41].

Таким образом, ИЛ-17 играет ключевую роль в патогенезе хронической боли, в т. ч. определяя развитие нейропластических процессов и ЦС. Поэтому блокада негативных биологических эффектов этого цитокина представляется весьма перспективным методом контроля боли при ИВРЗ.

Анальгетический потенциал ингибиторов интерлейкина 17

В последние годы терапевтический арсенал ревматолога пополнился новым действенным инструментом для таргетной терапии ИВРЗ — ингибиторами ИЛ-17. Одним из наиболее ярких представителей этой лекарственной группы является иксекизумаб (ИКСЕ), представляющий собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 к интерлейкину 17А (ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф) [42].

Эффективность этого препарата при псориазе, ПсА и аксСпА была подтверждена в ходе серии двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), известных под акронимами IXORA (псориаз), SPIRIT (ПсА) и COAST (аксСпА) [42].

В ходе РКИ SPIRIT-P1 оценивалась эффективность подкожных (п/к) инъекций ИКСЕ 80 мг/2 нед. и 80 мг/4 нед. в сравнении с плацебо и адалимумабом (АДА) 40 мг/2 нед. у 417 ГИБП-наивных пациентов с активным ПсА [43]. РКИ SPIRIT-P2 проводилось с целью сравнения эффективности

п/к инъекций ИКСЕ 80 мг/2 нед. и 80 мг/4 нед. с плацебо у 363 больных активным ПсА с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО- α (иФНО- α) [44]. SPIRIT-H2H («head-to-head») представляло прямое открытое сравнение эффективности ИКСЕ 80 мг/4 нед. и АДА 40 мг/2 нед. у 566 больных активным ПсА с неэффективностью СБВП [45].

Согласно полученным данным, ИКСЕ в обеих дозировках демонстрировал значительно более высокую эффективность, чем плацебо, и как минимум не уступал активному контролю (АДА). Так, через 24 недели «ответ» на уровне ACR20 (20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)) — первичная конечная точка — был достигнут в SPIRIT-P1 у 57,9%, 62,1% и 30,2% пациентов; в SPIRIT-P2 — у 48,0%, 53,0% и 19,0% соответственно. В SPIRIT-P2 первичной конечной точкой было достижение 50%-го улучшения по ACR (ACR50) и 100%-го улучшения по PASI (Psoriasis Area and Severity Index). По этому критерию ИКСЕ оказался эффективнее АДА — 36% и 28% соответственно ($p=0,036$). Важно отметить, что во всех исследованиях SPIRIT высокий лечебный потенциал ИКСЕ сохранялся при оценке по ряду других показателей (ACR50, ACR70, PASI, число пораженных энтезисов (LEI, Leeds Enthesitis Index), дактилитов и др.), в т. ч. и через 52 недели наблюдения. Пролонгация SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 до 3 лет в открытой фазе продемонстрировала сохранение эффективности ИКСЕ при многолетнем использовании [43–45].

Возвращаясь к теме настоящего обзора, следует отметить, что во всех исследованиях ИКСЕ продемонстрировал очень быстрое и значимое позитивное влияние на основные PRO, такие как боль, усталость, общая оценка активности заболевания пациентом и нарушение функции. Согласно данным РКИ SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, уже через 7 дней после первой инъекции ИКСЕ отмечалось статистически значимое улучшение в сравнении с плацебо; к 24-й неделе наблюдения симптоматический эффект ИКСЕ существенно увеличился (рис. 1).

Так, к 24-й неделе число пациентов, у которых было достигнуто минимальное клинически значимое улучшение (МКЗУ) в отношении интенсивности боли (снижение ≥ 10 мм по ВАШ), на фоне лечения ИКСЕ 80 мг/2 нед., ИКСЕ 80 мг/4 нед. и плацебо составило в SPIRIT-P1 71,1%, 61,2% и 35,6%; в SPIRIT-P2 — 55,9%, 61,9% и 31,6% соответственно (в обоих исследованиях $p<0,001$) [46, 47].

Эффективность ИКСЕ при рентгенологически позитивном аксСпА была продемонстрирована в ходе двух РКИ — COAST-V и COAST-W. В первом исследовании проводилось сравнение результатов лечения с использованием п/к инъекций ИКСЕ 80 мг/2 нед., ИКСЕ 80 мг/4 нед., плацебо и АДА 40 мг/2 нед. у 341 иФНО α -наивного пациента с аксСпА; во втором исследовании сравнивалось действие ИКСЕ 80 мг/2 нед., ИКСЕ 80 мг/4 нед. и плацебо у 316 больных аксСпА с предшествующей неэффективностью иФНО- α . Первичной конечной точкой являлось достижение клинического ответа ASAS40 (40%-е улучшение по критериям Assessment of Spondyloarthritis International Society) через 16 и 52 недели [48].

В исследовании COAST-V клинический ответ на уровне ASAS40 через 16 недель был достигнут на ИКСЕ 80 мг/4 нед. у 48%, на ИКСЕ 80 мг/2 нед. — у 52%, на АДА — у 36%, на плацебо — у 19%. Результат лечения в обеих группах ИКСЕ статистически значимо превосходил плацебо

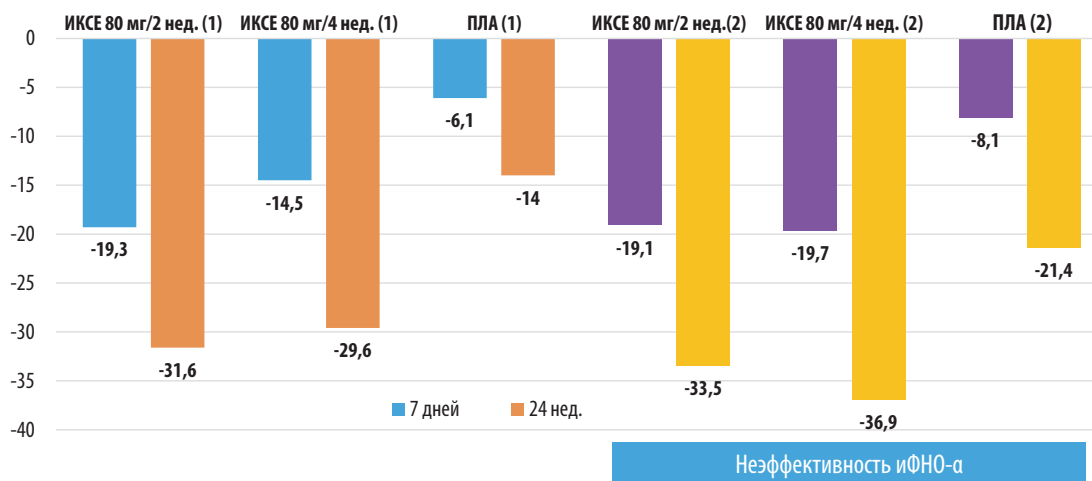


Рис. 1. Динамика боли (по визуальной аналоговой шкале) у пациентов с активным псориатическим артритом на фоне лечения иксекизумабом (ИКСЕ) согласно данным рандомизированных контролируемых исследований SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 (адаптировано из [47]): ПЛА – плацебо; иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α

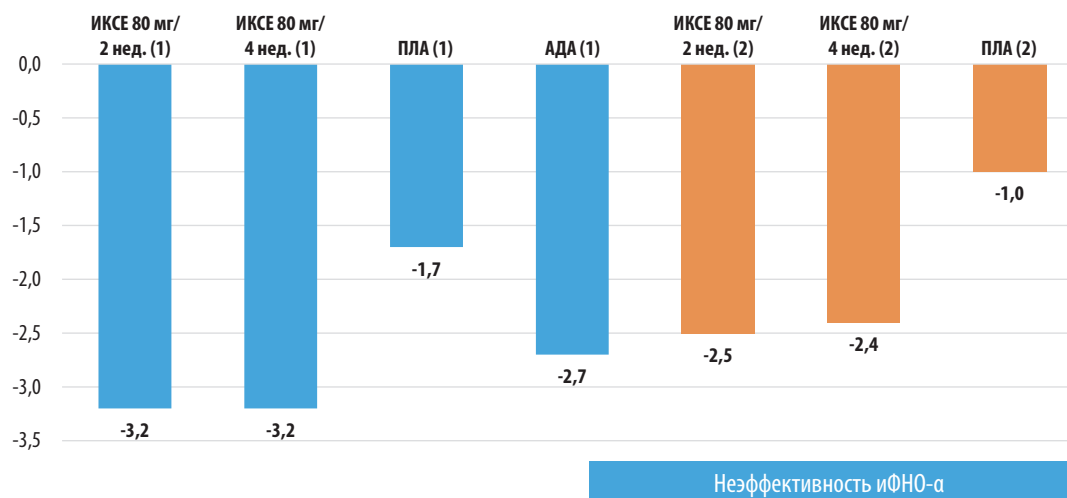


Рис. 2. Динамика боли в спине (визуально-аналоговая шкала, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) у пациентов с аксиальным спондилоартритом на фоне лечения иксекизумабом (ИКСЕ) согласно данным рандомизированных контролируемых исследований COAST-V и COAST-W (16 недель наблюдения) (адаптировано из [49]): ПЛА – плацебо; АДА – адалимумаб; иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α

($p < 0,001$). Через 16 недель группы плацебо и АДА были переклочены на ИКСЕ. Соответственно, через 52 недели число больных, достигших уровня ASAS40, во всех четырех исходных группах стало примерно равным: 53%, 51%, 51% и 47% соответственно [48].

Соответствующие показатели ответа на ASAS40 в РКИ COAST-W к 16-й неделе составили 25% 31% и 14% ($p < 0,001$). Через 16 недель пациенты группы плацебо были переклочены на ИКСЕ, и через 52 недели лечения уровень ответа ASAS40 во всех трех группах уже статистически значимо не различался и составил 34%, 31% и 39% соответственно [48].

Обе схемы лечения ИКСЕ в обоих исследованиях COAST позволяли уменьшить активность заболевания и выраженность функциональных нарушений, снизить уровень маркеров воспаления, повысить качество жизни и общее состояния здоровья пациентов [48].

Через 16 недель терапии в обоих исследованиях – COAST-V и COAST-W – на фоне лечения ИКСЕ отмечалось

существенное улучшение всех PRO – глобальной оценки активности, боли в спине, боли в спине ночное время, усталости, нарушения функции и качества сна. Динамика выраженности боли в спине была значительно выше в обеих группах ИКСЕ в сравнении с плацебо и несколько превосходила динамику боли на фоне лечения АДА (рис. 2).

Важно отметить, что в исследованиях COAST отмечалась четкая корреляция между достижением первичной конечной точки (ASAS40) и выраженностью улучшения PRO [49].

Частота и характер осложнений при использовании ИКСЕ в обеих схемах как в исследованиях SPIRIT, так и в исследованиях COAST соответствовала общему профилю нежелательных реакций (НР), свойственных этому препарату и другим ГИБП. Так, оценка 3-летнего применения ИКСЕ (продолжения исследований SPIRIT) показала, что основными НР этого препарата были инфекции, в основном верхних дыхательных путей, причем серьезные инфекционные осложнения отмечались лишь у 3% пациентов [50].

Заключение

Блокада ИЛ-17 обеспечивает существенное снижение активности ИВРЗ, таких как ПсА и аксСпА. Это подтверждает серия РКИ, оценивавших терапевтический потенциал ИКСЕ. Важным преимуществом ИКСЕ является выраженный и быстрый обезболивающий эффект, который реализуется уже в первые дни начала терапии. Учитывая скорость обезболивания, можно думать, что анальгетическое действие ИКСЕ определяется не только его противовоспалительным действием, но и прямым влиянием на ноцицептивную систему, препятствующим развитию периферической и центральной сенситизации. Это преимущество позволяет рекомендовать

назначение ИКСЕ у пациентов с ИВРЗ, испытывающих выраженную боль, особенно при наличии признаков ЦС и ФМ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА, Амирджанова ВН. Достижения ревматологии в начале XXI века. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):5-20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, Nikininskaya OA, Amirdjanova VN. Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):5-20 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20
2. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y
3. Hackett S, Coates LC. Outcome measures in psoriatic arthritis: Where next? *Musculoskeletal Care*. 2022;20(Suppl 1):22-31. doi: 10.1002/msc.169
4. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1299-1306. doi: 10.1002/acr.2199
5. Каратеев АЕ. Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, — новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2021;15(5):121-127. [Karateev AE. Patient's reported outcomes — a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):121-127 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127
6. Yang Z, Li S, Wang X, Chen G. Health state utility values derived from EQ-5D in psoriatic patients: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1029-1036. doi: 10.1080/09546634.2020.1800571
7. Kedra J, Claudepierre P, Flipo RM, Garrido-Cumbrera M, Alliot-Launois F, Desfleurs E, et al. Impact of axial spondyloarthritis on quality of life: Results from the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS) study in France. *J Rheumatol*. 2022;49(10):1176-1178. doi: 10.3899/jrheum.210864
8. Haridoss M, Bagepally BS, Natarajan M. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of EuroQoL (EQ-5D) utility scores from Asia. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(3):314-326. doi: 10.1111/1756-185X.14066
9. McWilliams DF, Dawson O, Young A, Kiely PDW, Ferguson E, Walsh DA. Discrete trajectories of resolving and persistent pain in people with rheumatoid arthritis despite undergoing treatment for inflammation: Results from three UK cohorts. *J Pain*. 2019;20(6):716-727. doi: 10.1016/j.jpain.2019.01.001
10. Kodumudi V, Rajput K. Pain management in painful psoriasis and psoriatic arthropathy: challenging and intricately intertwined issues involving several systems. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(6):36. doi: 10.1007/s11916-021-00952-5
11. Pathan EMI, Inman RD. Pain in axial spondyloarthritis: Insights from immunology and brain imaging. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47(2):197-213. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.007
12. Schwartzman S, Ruderman EM. A road map of the axial spondyloarthritis continuum. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(1):134-145. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.08.007
13. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, Bühring B, Braun J. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 107):102-107.
14. Aouad K, Moysidou G, Rakotozafiarison A, Fautrel B, Gossec L. Outcome measures used in psoriatic arthritis registries and cohorts: A systematic literature review of 27 registries or 16,183 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):888-894. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.008
15. Beckers E, Hermans K, Van Tubergen A, Boonen A. Fatigue in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: A scoping review on definitions, measurement instruments, determinants, consequences and interventions. *RMD Open*. 2023;9(3):003056. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003056
16. Chmielewski G, Majewski MS, Kuna J, Mikiewicz M, Krajewska-Włodarczyk M. Fatigue in inflammatory joint diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12040. doi: 10.3390/ijms241512040
17. Hill J, Harrison J, Christian D, Reed J, Clegg A, Duffield SJ, et al. The prevalence of comorbidity in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Community Nurs*. 2022;27(5):232-241. doi: 10.12968/bjcn.2022.27.5.232
18. Machin AR, Babatunde O, Hatthothuwa R, Scott I, Blagojevic-Bucknall M, Corp N, et al. The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1471-1482. doi: 10.1007/s10067-019-04900-y
19. Zusman EZ, Howren AM, Park JYE, Dutz J, De Vera MA. Epidemiology of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1481-1488. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.001
20. Zhao S, Thong D, Miller N, Duffield SJ, Hughes DM, Chadwick L, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):140. doi: 10.1186/s13075-018-1644-6
21. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Kang H, Yi E, Park Y, et al. Comparative disease burden in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis: Data from two Corrona registries. *Rheumatol Ther*. 2019;6(4):529-542. doi: 10.1007/s40744-019-00172-9
22. 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
23. Sebba A. Pain: A review of interleukin-6 and its roles in the pain of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388

24. Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain mechanism in rheumatoid arthritis: From cytokines to central sensitization. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:2076328. doi: 10.1155/2020/2076328
25. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
26. Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(3):170-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000929
27. Rutter-Locher Z, Arumalla N, Norton S, Taams LS, Kirkham BW, Bannister K. A systematic review and meta-analysis of questionnaires to screen for pain sensitisation and neuropathic like pain in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;61:152207. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152207
28. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
29. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
30. Michaud K, Pope J, van de Laar M, Curtis JR, Kannowski C, Mitchell S, et al. Systematic literature review of residual symptoms and an unmet need in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(11):1606-1616. doi: 10.1002/acr.24369
31. Coates LC, de Wit M, Buchanan-Hughes A, Smulders M, Sheahan A, Ogdie AR. Residual disease associated with suboptimal treatment response in patients with psoriatic arthritis: A systematic review of real-world evidence. *Rheumatol Ther.* 2022;9(3):803-821. doi: 10.1007/s40744-022-00443-y
32. Webers C, Boonen A, Vonkeman HE, van Tubergen A. Factors associated with residual disease in axial spondyloarthritis: Results from a clinical practice registry. *J Rheumatol.* 2023;50(11):1430-1438. doi: 10.3899/jrheum.2023-0194
33. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
34. Brembilla NC, Boehncke WH. Revisiting the interleukin 17 family of cytokines in psoriasis: pathogenesis and potential targets for innovative therapies. *Front Immunol.* 2023;14:1186455. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186455
35. Sánchez-Rodríguez G, Puig L. Pathogenic role of IL-17 and therapeutic targeting of IL-17F in psoriatic arthritis and spondyloarthropathies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10305. doi: 10.3390/ijms241210305
36. Gao SJ, Liu L, Li DY, Liu DQ, Zhang LQ, Wu JY, et al. Interleukin-17: A putative novel pharmacological target for pathological pain. *Curr Neuropharmacol.* 2024;22(2):204-216. doi: 10.2174/1570159X21666230811142713
37. Jiang X, Zhou R, Zhang Y, Zhu T, Li Q, Zhang W. Interleukin-17 as a potential therapeutic target for chronic pain. *Front Immunol.* 2022;13:999407. doi: 10.3389/fimmu.2022.999407
38. Sun JL, Dai WJ, Shen XY, Lü N, Zhang YQ. Interleukin-17 is involved in neuropathic pain and spinal synapse plasticity on mice. *J Neuroimmunol.* 2023;377:578068. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578068
39. Lee KM, Sherlock JP, Hamilton JA. The role of interleukin (IL)-23 in regulating pain in arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2022; 24(1):89. doi: 10.1186/s13075-022-02777-y.
40. Luo X, Chen O, Wang Z, Bang S, Ji J, Lee SH, Huh Y, Furutani K, He Q, Tao X, Ko MC, Bortsov A, Donnelly CR, Chen Y, Nackley A, Berta T, Ji RR. IL-23/IL-17A/TRPV1 axis produces mechanical pain via macrophage-sensory neuron crosstalk in female mice. *Neuron.* 2021; 109(17):2691-2706.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2021.06.015.
41. Tabra SA, Abd Elghany SE, Amer RA, Fouda MH, Abu-Zaid MH. Serum interleukin-23 levels: relation to depression, anxiety, and disease activity in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2022; 41(11):3391-3399. doi: 10.1007/s10067-022-06300-1
42. Коротаева ТВ. Ингибиторы интерлейкина 17A в лечении псориатического артрита: что нового? *Современная ревматология*. 2021;15(2):106-111. [Korotaeva TV. Inhibitors of interleukin 17A in the treatment of psoriatic arthritis: What's new? *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):106-111 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-106-111
43. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al.; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
44. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al.; SPIRIT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2317-2327. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
45. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
46. Coates LC, Mease P, Kronbergs A, Helt C, Sandoval D, Park SY, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs: SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 3-year results. *Clin Rheumatol.* 2022;41(10):3035-3047. doi: 10.1007/s10067-022-06218-8
47. Orbai AM, Gladman DD, Goto H, Birt JA, Gellett AM, Lin CY, et al. Rapid and sustained improvements in patient-reported signs and symptoms with ixekizumab in biologic-naïve and TNF-inadequate responder patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):329-336. doi: 10.55563/clinexprheumatol/c21bri
48. Dougados M, Wei JC, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al.; COAST-V and COAST-W Study Groups. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):176-185. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216118
49. Deodhar AA, Mease PJ, Rahman P, Navarro-Compán V, Strand V, Hunter T, et al. Ixekizumab improves spinal pain, function, fatigue, stiffness, and sleep in radiographic axial Spondyloarthritis: COAST-V/W 52-week results. *BMC Rheumatol.* 2021;5(1):35. doi: 10.1186/s41927-021-00205-3
50. Genovese MC, Mysler E, Tomita T, Papp KA, Salvarani C, Schwartzman S, et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: Data from 21 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3834-3844. doi: 10.1093/rheumatology/keaa189

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

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Механизмы повреждения хряща при подагре и гиперурикемии

Е.В. Панина

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: Панина Елена Владимировна,
buipvybho@gmail.com
Contacts: Elena Panina,
buipvybho@gmail.com

Поступила 07.09.2023
Принята 04.03.2024



Панина Елена Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель: к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой **Елисеев Максим Сергеевич**

Распространенность гиперурикемии (ГУ), которую можно считать первой стадией развития подагры, различается в разных странах и имеет тенденцию к нарастанию. Мочевая кислота (МК) даже в растворенной форме активирует повреждение и потенцирует гибель клеток суставного хряща за счет прямой цитотоксичности и ряда других механизмов. Возможная ассоциация ГУ и остеоартрита (ОА) может быть следствием ряда общих патогенетических механизмов, однако направление этой связи до сих пор остается дискуссионным вопросом. Накопленные данные предполагают необходимость более глубокого изучения взаимосвязи подагры и ГУ с патологическими процессами, приводящими к развитию и прогрессированию ОА и нарушенный костного метаболизма.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, остеоартрит, костный метаболизм

Для цитирования: Панина ЕВ. Механизмы повреждения хряща при подагре и гиперурикемии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):162–167.

MECHANISMS OF CARTILAGE DAMAGE IN GOUT AND HYPERURICEMIA

Elena V. Panina

The prevalence of hyperuricemia (HU), which can be considered the first stage of gout formation, varies in different countries and tends to increase. Uric acid (UA), even in its dissolved form, activates damage and potentiates the death of articular cartilage cells through direct cytotoxicity and a number of other pathogenetic mechanisms. The possible association of HU and osteoarthritis may be due to a number of common pathogenetic mechanisms, but the direction of this relationship is still a debatable issue. The accumulated data suggest the need for a deeper study of the relationship between gout and HU with pathological processes leading to the development and progression of osteoarthritis and bone metabolism disorders.

Key words: hyperuricemia, gout, osteoarthritis, bone metabolism

For citation: Panina EV. Mechanisms of cartilage damage in gout and hyperuricemia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):162–167 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-162-167

Введение

Подагра — системное заболевание, характеризующееся отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. ГУ является ключевым состоянием, способствующим кристаллизации МУН и формированию классических симптомов подагры. Однако даже при сывороточном уровне мочевой кислоты (МК) крови >600 мкмоль/л за 15-летний период наблюдения клинические симптомы подагры развиваются менее чем у половины (48,57%) пациентов [2].

Независимо от генетической предрасположенности подагру стоит рассматривать как стадийно протекающее заболевание [2]. В ее патогенезе принято выделять четыре последовательные, но не всегда переходящие из одной в другую стадии: а) ГУ без симптомов или анамнеза подагры при отсутствии депозитов кристаллов МУН; б) асимптоматическая ГУ с депозитами кристаллов МУН; в) ГУ с текущим/предшествующим эпизодом подагрического артрита; г) ГУ с наличием тофусов, хроническим артритом, эрозивным артритом [3, 4].

ГУ, т. е. повышение уровня МК сывотки крови более 360 мкмоль/л, по оценке

S. Singh и соавт. [5], выявляется у 21% населения США и примерно у 25% пациентов, госпитализированных в стационары различного профиля. При этом в большинстве случаев ГУ носит стойкий характер, не сопровождается характерными симптомами подагры и именуется асимптоматической ГУ (АГУ) [6].

Долгое время считалось, что АГУ не является патологическим состоянием. Тем не менее, результаты некоторых работ свидетельствуют о том, что кристаллы МК могут быть обнаружены в различных тканях, в том числе внутри суставов и периартикулярно, более чем в 20% случаев даже в случае асимптоматического повышения уровня МК сыворотки крови, способствуя поддержанию хронического субклинического воспаления [7, 8]. Физико-химический процесс кристаллизации зависит от колебания уровня уратов в синовиальной жидкости (СЖ), воздействия местных факторов, например, изменения температуры, механического повреждения тканей и активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета [4].

Кристаллы МК обладают свойством прямой цитотоксичности: в связи с высвобождением активных форм кислорода (АФК) и реактивных форм азота развивается некроз синовиоцитов [9]. Также МУН могут активировать ряд сигнальных путей, например, опосредованных серин/треонин-протеинкиназой-3 (RIPK3, receptor-interacting serine/threonine-protein kinase), псевдокиназами смешанного происхождения (MLKL, mixed lineage kinase domain like pseudokinase) и каспазой-1 [9, 10]. Кроме того, ураты стимулируют образование некрсомальных комплексов, высвобождение иммуностимулирующих молекул и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMP, damage-associated molecular pattern): гистонов, амфотеринов, аларминов, например, интерлейкина (ИЛ) 1 α . Так или иначе, указанные процессы приводят к развитию и поддержанию локального воспаления [11]. Таким образом, ГУ потенциально может рассматриваться как участник формирования воспалительного процесса, который в ряде случаев сопутствует развитию остеоартрита (ОА). Также важно знать, что ГУ все чаще рассматривается как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний и дислипидемии [12], метаболического синдрома [13], ожирения [14], сахарного диабета 2-го типа [15], патологии почек [16], то есть заболеваний, коморбидных ОА.

ОА представляет собой группу заболеваний суставов, в основе которых лежат прогрессирующие морфологические изменения всех их компонентов (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц) [17]. Традиционно ОА классифицируют как невоспалительную патологию, однако в последние два десятилетия данное мнение оспаривается. D.H. Sohn и соавт. [18] провели сравнительный мультиплексный анализ цитокинов и хемокинов в образцах СЖ у пациентов с ОА и в группе контроля. При ОА отмечался гораздо более высокий уровень ИЛ-1 α , ИЛ-6, хемокинов, включая белок 10, индуцированный интерфероном- γ (CXCL10, C-X-C motif chemokine ligand 10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), и факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF, vascular endothelial growth factor) и фактор роста стволовых клеток β (SCGF- β , stem cell growth factor β), в сравнении с группой контроля. Тестируя подмножество белков плазмы, авторы обнаружили,

что Gc-глобулин, α_1 - и α_2 -макроглобулины могут передавать сигналы через Толл-подобные рецепторы 4 (TLR4, Toll-like receptor 4), индуцируя выработку макрофагами провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ОА. Следует подчеркнуть, что данный тип рецепторов играет важную роль и в развитии микрокристаллического воспаления [19].

А.Е. Denoble и соавт. [20] выявили сильную положительную связь между уровнем МК в СЖ и рентгенологическим прогрессированием ОА.

По данным метаанализа J. Zhu и соавт. [21], к настоящему времени опубликовано большое количество клинических исследований, в том числе рандомизированных, в которых подтверждается наличие корреляции между АГУ и ОА [20, 22, 23]. Однако направление этой связи (МК и кристаллы МУН влияют на прогрессирование ОА или ОА способствует формированию и росту кристаллов МУН, либо эти процессы протекают симбиотично) пока определить не удалось.

Мочевая кислота в растворенной форме

Растворимая форма МК (рМК) достаточно часто выявляется в сыворотке крови в высоких концентрациях еще до появления кристаллов. Тем не менее, АГУ не является «безопасным» состоянием организма, т. к. МК в растворимой форме так же, как и кристаллизованная МК, способна активировать NLRP3-инфламмасому и посредством NF- κ B (nuclear factor kappa B) сигнального пути индуцировать продукцию ИЛ-1 [24]. Избыточная продукция ИЛ-1 способствует, с одной стороны, развитию и эскалации острого воспаления с вазодилатацией, привлечением полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН) [25], а с другой стороны — поддержанию вялотекущего (low-grade) воспаления [26]. Таким образом, рМК обладает выраженным провоспалительным потенциалом.

Физико-химические основы процесса кристаллизации мочевой кислоты

Физико-химический процесс кристаллизации МК схож с образованием других кристаллов. Он складывается из двух важнейших компонентов — зарождения центров кристаллообразования и роста кристаллов. Если первому этапу могут способствовать повышение концентрации уратов выше уровня стабильности раствора и ряд местных факторов, включая снижение температуры, механическое повреждение тканей, активность факторов врожденного и адаптивного иммунитета, то реализации второго этапа, кроме перечисленных физико-химических воздействий, благоприятствуют компоненты хряща, т. е. внешняя по отношению к раствору среда. N.W. McGill и соавт. [27] в эксперименте показали, что СЖ и хрящевые элементы играют важную роль в образовании кристаллов МУН. Добавление СЖ пациентов с подагрой к пересыщенным растворам *in vitro* запускало процесс кристаллизации МК, в то время как СЖ больных ревматоидным артритом (РА) или ОА таким эффектом не обладала. Важно отметить, что результат данного опыта не зависел от концентрации МУН в СЖ. Таким образом, авторы показали, что пораженный сустав при соблюдении некоторых условий сам создает благоприятную среду для формирования кристаллов МК.

Кристалл-индуцированное воспаление и его влияние на костную и хрящевую ткани

Кристаллизация МУН приводит к реализации прямой цитотоксичности кристаллов на поверхности суставного хряща и активации опосредованного провоспалительного каскада с потенциальным исходом в некроз и поддержание процесса воспаления [28].

Свойство прямой цитотоксичности кристаллов МУН заключается в способности вызывать высвобождение АФК и реактивных форм азота, которые, с одной стороны, приводят к окислительному повреждению и гибели клеток [9], а с другой — к активации иммунного ответа [29].

Кристаллы МУН вызывают лигирование рецептора фактора некроза опухоли 1 (ФНО) 1 (TNFR1, tumor necrosis factor receptor 1), что приводит к сборке комплекса I [30], который состоит из адапторного белка, содержащего домен смерти (TRADD, TNFR1-associated death domain protein), серин-треонин протеинкиназы 1 (RIPK1, receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1), фактора 2, ассоциированного с ФНО (TRAF2, TNF receptor associated factor 2), и клеточного белка-ингибитора апоптоза 1/2 (cIAP1/2, cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2). Следующим этапом каскада являются активация NF- κ B провоспалительного пути и сборка некрсомального комплекса (рис. 1) [10]. Последний внедряется в различные клеточные компартменты, интегрируется в плазматическую

и митохондриальную мембраны и разрушает их, что приводит к некроптозу [31] (рис. 1).

Активация некроптоза поддерживает воспалительную реакцию за счет высвобождения широкого спектра иммуностимулирующих молекул, в том числе ИЛ-1 и ИЛ-6 [25], которые являются факторами риска рентгенологического прогрессирования ОА [32]. Кроме того, было доказано, что IgG также играет важную роль в развитии микрористаллического воспаления [33]: выделенные из очага воспаления кристаллы МУН обычно покрыты иммуноглобулинами G (IgG), поверхностная концентрация которых снижается по мере разрешения воспаления [33]. Таким образом, некротические клетки в синовиальной оболочке способны активировать иммунный ответ. Кроме того, ИЛ-1 дополнительно регулирует Th-1- и Th-17-опосредованный иммунный ответ и вызывает рекрутирование ПМН в очаг воспаления [34]. По данным E. Ortiz-Bravo и соавт. [33] и M.A. Martillo и соавт. [35], ПМН способствуют эскалации воспалительного процесса, тогда как макрофаги, как правило, его иницируют.

Еще в 1991 г. E. Pascual [36], изучая цитоз СЖ у пациентов с подагрой, АГУ и у здоровых добровольцев, обнаружил значимое различие клеточного состава. Оказалось, что пациенты с кристаллами МУН в СЖ, не имевшие приступов в анамнезе (что соответствует понятию АГУ), демонстрировали самое высокое среднее количество ПМН — 577 в 1 мм³ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ):

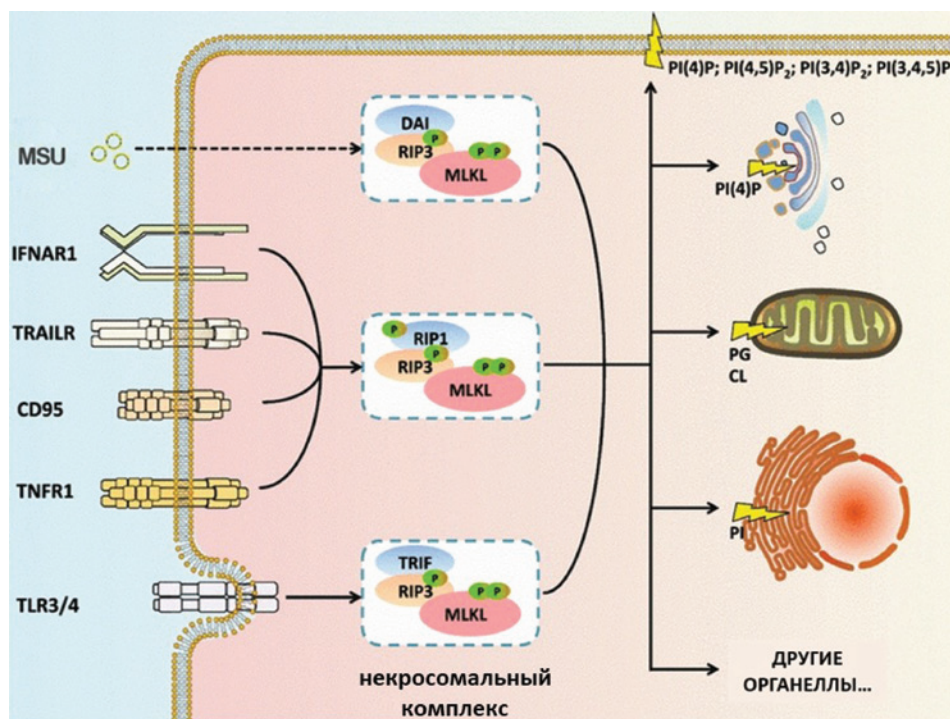


Рис. 1. Сборка некрсом и распространение сигнала (адаптировано из J. Zhang и соавт. [30]): PIP – фосфотидилинозитол фосфатаза (phosphatidylinositol phosphatase); MSU – моноурат натрия (monosodium urate); DAI – ДНК-зависимый активатор регуляторных факторов интерферона (DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors); RIP3 – серин-треонин протеинкиназа 3 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3); MLKL – псевдокиназа смешанного происхождения (mixed lineage kinase domain like pseudokinase); IFNAR1 – α -цепь рецептора интерферона α/β (interferon α and β receptor subunit 1); TRAILR – связанный с фактором некроза опухоли лиганд-рецептор, индуцирующий апоптоз (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor); RIP1 – серин-треонин протеинкиназа 1 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1); PG – фосфатидилглицерол (phosphatidylglycerol); CL – кардиолипин (cardiolipin); CD95 – фактор дифференцировки 95 (cluster of differentiation 95); TNFR1 – рецептор фактора некроза опухоли 1 (tumor necrosis factor receptor 1); TLR3/4 – Толл-подобный рецептор 3/4 (Toll-like receptor 3/4); TRIF – белок-адаптер передачи сигнала от Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor domain-containing adaptor inducing interferon β)

229–925). В то же время СЖ пациентов с подагрой в среднем содержала 449 ПМН на 1 мм^3 (95% ДИ: 310–589), а СЖ здоровых добровольцев — 64 ПМН в 1 мм^3 (95% ДИ: 34–95). Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что кристаллы МУН способны не только инициировать острое воспаление, но и поддерживать вялотекущий (low-grade) воспалительный процесс.

Кроме того, активация NLRP3-инфламмасомы также вносит вклад в нарастание и поддержание воспаления [37]. Для начала сборки инфламмасомы необходимы два сигнала. Источником инициирующего сигнала могут являться, например, микроорганизмы и цитокины. Посредством Толл-подобных рецепторов происходят активация NF- κ B сигнального пути, усиление экспрессии криопирина (NLRP3, NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), а также про-ИЛ-1 [4]. Второй сигнал передают внеклеточные молекулы АТФ, кристаллы различных веществ (не только МУН, но и пирофосфата кальция) и в некоторых случаях — рМК [24]. Эти агенты вызывают олигомеризацию белка NLRP3, что приводит к сборке NLRP3-инфламмасомы и каспазо-1-зависимому расщеплению про-ИЛ-1 β до зрелого ИЛ-1 β . Последний проявляет выраженные провоспалительные свойства за счет индукции других провоспалительных факторов, а также за счет механизма амплификации — самого ИЛ-1 [38]. В то же время клетки врожденного иммунитета стимулируют продукцию хемокинов и приводят как к эскалации локального воспаления [24, 39], так и к возникновению системных эффектов, например, лихорадки и озноба.

Гиперурикемия и остеоартрит: данные клинических исследований

R.G. Howard и соавт. [40] изучали тяжесть ОА коленного сустава (КС) у пациентов с подагрой (соответствующих классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2010 г.) и АГУ (уровень МК более 360 мкмоль/л, без признаков подагры) в сравнении с контрольной группой пациентов без симптомов подагры и ГУ. В каждую из групп вошли 25 пациентов мужского пола в возрасте от 55 до 85 лет, которым были выполнены рентгенография и ультразвуковое исследование (УЗИ) КС. Авторы показали, что 68% пациентов с подагрой и 28% лиц контрольной группы имели признаки ОА КС ($p=0,017$). При этом пациенты с АГУ занимали промежуточную позицию (распространенность ОА КС — 52%), что косвенно подтверждает идею о стадийном развитии подагры от АГУ до хронической подагры.

В исследовании, проводившемся на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (включено 147 пациентов с АГУ и 160 — с подагрой), признаки депонирования МУН в КС и стопах при УЗИ в группе АГУ определялись с равной частотой — 18,9%. В то же время у пациентов с подагрой их частота составляла 46,3% и 59,4% соответственно. Кроме того, наблюдалась сильная корреляция между их выявлением и наличием в анамнезе атаки артрита соответствующих суставов [34].

В большинстве исследований изучение корреляции начальных и продвинутых стадий подагры с развитием ОА различных локаций основывалось на рентгенологической оценке тяжести ОА по Kellgren — Lawrence [22, 40, 42–44], однако опубликованы результаты и других не менее интересных работ.

Известно, что присутствие кристаллов в суставе не обязательно приводит к возникновению микрокристаллического артрита, однако все кристаллы являются потенциальными активаторами NLRP3-ассоциированного воспалительного пути [45]. А.Е. Denoble и соавт. [20] исследовали 132 образца СЖ 69 пациентов с ОА (49 (71%) женщин и 20 (29%) мужчин), ранее не имевших признаков подагры. Было выявлено, что содержание кристаллов МК в СЖ статистически значимо коррелировало с уровнем ИЛ-1 ($p<0,0001$) и ФНО ($r^2=0,061$; $p=0,002$). Кроме того, рентгенологическая стадия ОА коррелировала с уровнем ИЛ-1, что позволило предположить возможность использования данного показателя в качестве потенциального биомаркера тяжести ОА. При этом корреляции содержания хондроитинсульфата и аллантиина в СЖ друг с другом или с какими-либо другими компонентами СЖ (МК, ИЛ-1, ФНО) выявлено не было. Таким образом, на основании приведенных данных можно предположить, что МК в СЖ ассоциирована с рентгенологической стадией ОА.

Кроме оценки ассоциации ГУ с данными инструментальных и лабораторных исследований, проводилось изучение связи механической боли в суставах с уровнем ГУ. S. Wang и соавт. [23] обнаружили, что повышенный уровень МК независимо от других факторов ассоциировался с наличием выраженной боли в КС (более 4 по числовой рейтинговой шкале) при ОА КС у взрослых пациентов без ожирения, что подтверждено работой R. Dunkan и соавт. [46].

Международное исследование C. Muehleman и соавт. [47] подтвердило возможность влияния кристаллов МУН на процессы дегенерации как хрящевой, так и костной ткани в рамках ОА. 7855 образцов человеческих таранных костей от 4007 доноров исследовались на наличие кристаллов МУН, также проводилось иммуногистохимическое исследование на наличие белков S100 и белка поверхностной зоны и коллагена X. Из всех препаратов с верифицированным депонированием кристаллов в 34% случаев встречались кристаллы пирофосфата кальция, а в 66% — МУН. Вне зависимости от типа кристаллов, их наличие ассоциировалось с повышением уровня белка S100, белка поверхностной зоны и коллагена X. Также было доказано, что отложение кристаллов МУН на поверхности хряща таранной кости статистически значимо коррелирует с его изменениями.

Тем не менее, кажущиеся очевидными выводы преждевременны. S.K. Kim и соавт. [48] в популяционном исследовании обнаружили, что ОА чаще встречался у женщин, чем у мужчин. Однофакторный анализ показал, что сывороточный уровень МК у женщин при наличии ОА был выше, чем без ОА ($p=0,013$); различий между мужчинами с ОА и без него выявлено не было ($p=0,779$). Также не было статистически значимых различий по частоте ГУ между пациентами с ОА и без него независимо от пола. Результаты ROC-анализа показали, что у женщин с сывороточным уровнем МК $>5,5$ мг/дл (330 мкмоль/л) площадь под кривой (AUC, area under curve) составила 0,532 (95% ДИ: 0,504–0,559; $p=0,027$), стандартная ошибка (SE, standard error) — 0,01, чувствительность — 89,8%, специфичность — 16,2%. Напротив, у лиц мужского пола корреляция ОА и уровня сывороточной МК не была статистически значима (AUC=0,545 (95% ДИ: 0,489–0,601; $p=0,109$), SE=0,03) с чувствительностью 44,3% и специфичностью.

67,2%. Таким образом, ГУ не была ассоциирована с ОА у пациентов обоего пола в равной степени.

В то же время X. Ding и соавт. [22], которые анализировали результаты обследования 4685 пациентов (2234 женщины и 2451 мужчина), не смогли доказать наличие связи ГУ и ОА среди мужчин (отношение шансов (ОШ) – 0,92; 95% ДИ: 0,70–1,18; $p=0,48$), однако у пациентов женского пола была обнаружена статистически значимая ассоциация между ними (ОШ=1,43; 95% ДИ: 1,01–2,03; $p=0,05$).

По данным 3-летнего популяционного проспективного исследования D.J. Go и соавт. [49], уровень сывороточной МК не был связан с рентгенологическим прогрессированием ОА КС (была выполнена рентгенография 964 КС 482 участников; средний возраст $70,2 \pm 8,0$ лет; 265 женщин) после поправки на возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ) ни у мужчин, ни у женщин. Но, по данным многомерного анализа, возраст (скорректированное ОШ (СОШ) – 1,12; 95% ДИ: 1,08–1,15), женский пол (СОШ=9,55; 95% ДИ: 6,08–15,00) и ИМТ (СОШ=1,11; 95% ДИ: 1,05–1,19) были связаны с рентгенологическим ОА в каждом КС.

Таким образом, при наличии данных в пользу статистически значимой ассоциации повышенного уровня МК сыворотки крови с возникновением и прогрессированием

ОА различных локализаций опубликованы и работы с диаметрально противоположными выводами, что предполагает необходимость проведения дальнейших исследований, в том числе основанных на изучении патогенетической роли кристаллов МУН в генезе и прогрессировании ОА.

Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мултиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» (№ 1021051403074-2).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):5-7. [Nassonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374
2. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y
3. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: Time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1598-1600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205304
4. Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):348-357. [Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: Effects on bone and articular cartilage (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):348-357 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ommet12894
5. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: Prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2177-2180. doi: 10.1093/rheumatology/kez196
6. Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The epidemiology and genetics of hyperuricemia and gout across major racial groups: A literature review and population genetics secondary database analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3):231. doi: 10.3390/jpm11030231
7. Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: A dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):908-911. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206397
8. Желябина ОВ, Елисеев МС. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии. *Современная ревматология*. 2019;13(4):137-144. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):137-142 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-137-142
9. Zhao J, Wei K, Jiang P, Chang C, Xu L, Xu L, et al. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications. *Front Immunol*. 2022;13:888306. doi: 10.3389/fimmu.2022.888306
10. Honarpisheh M, Foresto-Neto O, Desai J, Steiger S, Gómez LA, Popper B, et al. Phagocytosis of environmental or metabolic crystalline particles induces cytotoxicity by triggering necroptosis across a broad range of particle size and shape. *Sci Rep*. 2017;7(1):15523. doi: 10.1038/s41598-017-15804-9
11. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9
12. Burnier M. Gout and hyperuricaemia: Modifiable cardiovascular risk factors? *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1190069. doi: 10.3389/fcvm.2023.1190069
13. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA. Uric acid and oxidative stress-relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3188. doi: 10.3390/ijms23063188
14. Zhang S, Zhang Y, Lin S, Zhang S, Qiu M. Hyperuricemia as a possible risk factor for abnormal lipid metabolism in the Chinese population: A cross-sectional study. *Ann Palliat Med*. 2021;10(11):11454-11463. doi: 10.21037/apm-21-2734
15. Alemayehu E, Fiseha T, Bambo GM, Sahile Kebede S, Bisetegn H, Tilahun M, et al. Prevalence of hyperuricemia among type 2 diabetes mellitus patients in Africa: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):153. doi: 10.1186/s12902-023-01408-0
16. 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. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):120-128 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000232
17. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: Epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
18. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial

- fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R7. doi: 10.1186/ar3555
19. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(2):160-166. doi: 10.1007/s11926-011-0162-1
20. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, Kelly SJ, Hershfield MS, McDaniel GE, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(5):2088-2093. doi: 10.1073/pnas.1012743108
21. Zhu J, Wang Y, Chen Y, Li X, Yang Z, Li H. Association between hyperuricemia, gout, urate lowering therapy, and osteoarthritis: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21610. doi: 10.1097/MD.00000000000021610
22. Ding X, Zeng C, Wei J, Li H, Yang T, Zhang Y, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016;36(4):567-573. doi: 10.1007/s00296-015-3418-7
23. Wang S, Pillinger MH, Krasnokutsky S, Barbour KE. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: Data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(9):1301-1308. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.013
24. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbutto JA, Branco P, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2017;7:39884. doi: 10.1038/srep39884
25. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
26. Amaral GA, Alves JD, Honorio-França AC, Fagundes DL, Araújo GG, Lobato NS, et al. Interleukin 1-beta is linked to chronic low-grade inflammation and cardiovascular risk factors in overweight adolescents. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(6):887-894. doi: 10.2174/1871530319666191116141159
27. McGill NW, Dieppe PA. Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(8):558-561. doi: 10.1136/ard.50.8.558
28. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):206. doi: 10.1186/ar2952
29. Bassoy EY, Walch M, Martinvalet D. Reactive oxygen species: Do they play a role in adaptive immunity? *Front Immunol*. 2021;12:755856. doi: 10.3389/fimmu.2021.755856
30. Zhang J, Yang Y, He W, Sun L. Necrosome core machinery: MLKL. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(11-12):2153-2163. doi: 10.1007/s00018-016-2190-5
31. Meng Y, Davies KA, Fitzgibbon C, Young SN, Garnish SE, Horne CR, et al. Human RIPK3 maintains MLKL in an inactive conformation prior to cell death by necroptosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):6783. doi: 10.1038/s41467-021-27032-x
32. Larsson S, Englund M, Struglics A, Lohmander LS. The association between changes in synovial fluid levels of ARGS-aggrecan fragments, progression of radiographic osteoarthritis and self-reported outcomes: A cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(5):388-395. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.001
33. Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum*. 1993;36(9):1274-1285. doi: 10.1002/art.1780360912
34. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
35. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):400. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9
36. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*. 1991;34(2):141-145. doi: 10.1002/art.1780340203
37. Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M, et al. The NLRP3 inflammasome: Contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):51. doi: 10.1186/s11658-023-00462-9
38. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):280-298. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: Focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280-298 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
39. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: Mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):639-647. doi: 10.1038/nrrheum.2017.155
40. Howard RG, Samuels J, Gyftopoulos S, Krasnokutsky S, Leung J, Swearingen CJ, et al. Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis among older men: Results of a pilot study. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(2):63-71. doi: 10.1097/RHU.0000000000000217
41. 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
42. Acheson RM, Collart AB. New Haven survey of joint diseases. XVII. Relationship between some systemic characteristics and osteoarthritis in a general population. *Ann Rheum Dis*. 1975;34(5):379-387. doi: 10.1136/ard.34.5.379
43. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: The Chingford Study. *J Rheumatol*. 1995;22(6):1118-1123.
44. Bevis M, Marshall M, Rathod T, Roddy E. The association between gout and radiographic hand, knee and foot osteoarthritis: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:169. doi: 10.1186/s12891-016-1032-9
45. Renaudin F, Orliaguet L, Castelli F, Fenaille F, Prignon A, Alzaid F, et al. Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 β activation on macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1506-1514. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217342
46. Duncan R, Peat G, Thomas E, Hay E, McCall I, Croft P. Symptoms and radiographic osteoarthritis: Not as discordant as they are made out to be? *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):86-91. doi: 10.1136/ard.2006.052548
47. Muehleman C, Li J, Aigner T, Rappoport L, Mattson E, Hirschmugl C, et al. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1108-1117.
48. Kim SK, Kwak SG, Choe JY. Serum uric acid level is not associated with osteoarthritis in Korean population: Data from the Seventh Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016. *Rheumatol Int*. 2018;38:2077-2085. doi: 10.1007/s00296-018-4141-y
49. Go DJ, Kim DH, Kim JY, Guermazi A, Crema MD, Hunter DJ, et al. Serum uric acid and knee osteoarthritis in community residents without gout: A longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4581-4590. doi: 10.1093/rheumatology/keab048

Сравнительная характеристика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением позвоночника

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:

Губарь Елена Ефимовна,
gubarelena@yandex.ru
Contacts: Elena Gubar,
gubarelena@yandex.ru

Поступила 28.08.2023
Принята 04.03.2024

Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева, Т.В. Дубинина, Л.Д. Воробьева, П.О. Тремаскина, Е.М. Агафонова, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, К.В. Сахарова, А.О. Саблина, А.В. Смирнов, Ш.Ф. Эрдес, М.М. Урумова, С.И. Глухова

Цель исследования — сравнить клинико-инструментальные характеристики больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА)/анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА) с поражением позвоночника — аксиальным псориатическим артритом (аксПсА).

Материал и методы. Обследовано 100 больных: 45 — с аксСпА/АС (1-я группа); 55 — с аксПсА (2-я группа). В первую группу включены пациенты, соответствующие критериям аксСпА/критериям АС; во вторую — пациенты, соответствующие критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis). Аксиальное поражение устанавливали при наличии рентгенологически достоверного сакроилиита (СИ; двустороннего $\geq$ II стадии или одностороннего $\geq$ III стадии), или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии, или при наличии $\geq$ 1 синдесмофита в шейном (ШОП) и/или поясничном (ПОП) отделе позвоночника. Определяли воспалительную боль в спине (ВБС) по критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society).

Результаты и обсуждение. Пациенты 1-й группы были моложе ($p < 0,001$), у них чаще выявлялись HLA-B27 ($p < 0,001$) и ВБС ($p = 0,001$). Пациенты 2-й группы чаще имели поздний возраст (> 40 лет) дебюта болей в спине ($p < 0,001$), периферический артрит ($p < 0,001$), дактилит ($p = 0,004$), псориаз кожи ($p < 0,001$). Псориаз ногтей выявлен только у больных 2-й группы ($p < 0,001$). Пяточный энтезит чаще наблюдался в 1-й группе ($p = 0,005$). У пациентов 2-й группы отмечались более высокие значения BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; $p = 0,006$), ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; $p < 0,001$), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; $p = 0,004$), оценки боли ($p = 0,005$) и общей оценки заболевания пациентом ($p = 0,036$). Во 2-й группе чаще выявлялись синдесмофиты в ПОП ($p = 0,009$) и ШОП ($p = 0,007$), эрозии суставов кистей и стоп ($p = 0,001$), остеолиз ($p = 0,015$), внесуставные костные пролиферации ($p < 0,001$) и анкилоз суставов ($p = 0,02$). Только во 2-й группе выявлены объемные «некраевые» синдесмофиты (32,1%), а также изменения позвоночника при отсутствии СИ (20%). Критериям аксСпА соответствовали все пациенты 1-й группы и только 80% больных 2-й группы ($p = 0,003$). АксСпА/АС и аксПсА — это разные заболевания. В данной когорте аксПсА протекал тяжелее, чем аксСпА и АС.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит, аксиальное поражение

Для цитирования: Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Воробьева ЛД, Тремаскина ПО, Агафонова ЕМ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Сахарова КВ, Саблина АО, Смирнов АВ, Эрдес ШФ, Урумова ММ, Глухова СИ. Сравнительная характеристика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением позвоночника. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):168–175.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS WITH AXIAL INVOLVEMENT

Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Tatiana V. Dubinina, Lyubov D. Vorobyeva, Polina O. Tremaskina, Ekaterina M. Agafonova, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Ksenia V. Sakharova, Anastasiya O. Sablina, Alexander V. Smirnov, Shandor F. Erdes, Margarita M. Urumova, Svetlana I. Glukhova

Objective — to compare clinical characteristics of patients with axial spondyloarthritis (axSpA)/ankylosing spondylitis (AS) and with axial psoriatic arthritis (axPsA).

Subjects and methods. 100 patients were examined: 45 — with axSpA/AS (group 1), 55 — with axPsA (group 2). Patients of group 1 were included according to axSpA/AS criteria, patients of group 2 — according to CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) criteria, and having axial involvement (axPsA). Axial involvement was detected in case of radiologically significant sacroiliitis (bilateral grade ≥ 2 or unilateral grade ≥ 3) or active MRI sacroiliitis, or ≥ 1 syndesmophyte(s) of the cervical and/or lumbar spine. Patients were evaluated for presence of inflammatory back pain (IBP) by ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) criteria.

Results and discussion. Patients of group 1 were younger ($p < 0,001$), more often HLA-B27 positive ($p < 0,001$), had more IBP ($p = 0,001$). Patients of group 2 had older age (> 40 years) at back pain onset ($p < 0,001$), more often peripheral arthritis ($p < 0,001$), dactylitis ($p = 0,004$), and skin psoriasis ($p < 0,001$). Nail psoriasis was found only in group 2 patients ($p < 0,001$). Group 1 patients had more often heel enthesitis ($p = 0,005$). Group 2 patients had worse axial disease activity scores: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; $p = 0,006$) and ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein level determination; $p < 0,001$); and worse patient reported outcomes: BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; $p = 0,004$), patients' pain ($p = 0,005$) and patients' global assessments ($p = 0,036$). Patients of group 2 had more syndesmophytes of the lumbar ($p = 0,009$) and cervical ($p = 0,007$) spine. Only in group 2 patients, chunky “non-marginal” syndesmophytes were found (in 32.1%), as well as spinal lesions without sacroiliitis (in 20.0%). Patients of group 2 had more joint erosions ($p = 0,001$), osteolysis ($p = 0,015$), juxta-articular bone formation ($p < 0,001$) and joint ankyloses ($p = 0,02$). All patients of group 1 and only 80% of group 2 ($p = 0,003$) met ASAS criteria for axSpA. AxSpA/AS and axPsA seem to be two different diseases. In our cohort of patients, axPsA patients had worse disease status compared to axSp and AS.

Key words: axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, axial involvement

For citation: Gubar EE, Korotaeva TV, Dubinina TV, Vorobyeva LD, Tremaskina PO, Agafonova EM, Korsakova YuL, Loginova EYu, Sakharova KV, Sablina AO, Smirnov AV, Erdes SF, Urumova MM, Glukhova SI. Comparative characteristics of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):168-175 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-168-175

Согласно современным представлениям, спондилоартриты (СПА) — это группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими и генетическими особенностями, а также сходными изменениями, которые выявляются при рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1]. Аксиальный СПА (аксСПА) отличается преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС) [2].

Псориатический артрит (ПсА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у больных псориазом [3]. ПсА традиционно относят к категории периферических СПА [4] ввиду преобладания в клинической картине периферического артрита, дактилита или энтезита. Однако у значительной части больных ПсА (до 70%) развивается поражение позвоночника [5], которое чаще возникает у лиц молодого возраста и существенно влияет на течение ПсА, терапию и прогноз [5–7].

В последнее время появляется все больше данных о наличии существенных различий между ПсА с поражением позвоночника (аксиальным ПсА (аксПсА)) и аксСПА/анкилозирующим спондилитом (АС) [8] — как клиничко-визуализационных, так и иммуногенетических, от которых зависит ответ на терапию [9]. Внимание к этой проблеме было привлечено предположением о том, что больные аксПсА, в отличие от больных аксСПА/АС, могут отвечать на терапию ингибиторами интерлейкина (ИЛ) 23 и ИЛ-12/23 [10, 11]. Это подчеркивает необходимость дифференциальной диагностики аксПсА и аксСПА/АС с псориазом, особенно с учетом новых перспектив персонализированной таргетной терапии. Кроме того, по современным представлениям [6, 7], аксПсА характеризуется более тяжелым течением, чем периферическая форма заболевания, что свидетельствует об актуальности настоящего исследования. Клиничко-визуализационные данные больных аксПсА в сравнении с данными пациентов с аксСПА/АС изучаются в отдельных международных исследованиях и регистрах [5, 12–14]. Однако в Российской Федерации подобных работ пока не проводилось. Между тем, изучение этой проблемы позволит улучшить диагностику и терапию СПА, включая аксПсА.

Цель исследования — сравнить клиничко-инструментальные характеристики больных аксиальным псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом/анкилозирующим спондилитом.

Материал и методы

Сформированы 2 группы больных с длительностью заболевания не более 10 лет. В первую вошли 45 пациентов, соответствующих критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для аксСПА 2009 г. [15] или критериям АС 1984 г. [16]; во вторую — 55 больных аксПсА, соответствующих критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) [17]. Признаки аксиального поражения при ПсА определялись по данным инструменталь-

ных методов визуализации. Необходимым было наличие у пациента рентгенологически достоверного (р-д) сакроилита (СИ); т. е. двустороннего $\geq$ II стадии или одностороннего $\geq$ III стадии по Kellgren, или активного СИ по данным МРТ и/или наличие $\geq$ 1 синдесмофита (параспинального оссификата) в шейном (ШОП) и/или поясничном (ПОП) отделе позвоночника и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП. Пациент с ПсА и р-дСИ мог также удовлетворять критериям АС. При соответствии критериям двух диагнозов диагноз аксПсА ставился на основании решения консилиума экспертов с учетом всех клинических и визуализационных признаков. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты госпитализировались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с марта 2022 г. по май 2023 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. К моменту обработки клинического материала имелись данные 100 пациентов. Всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), активность спондилита по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка). Определяли также модифицированный BASDAI (mBASDAI), в котором исключен 3-й вопрос о боли и припухлости периферических суставов. Значение BASDAI $\geq$ 4 соответствовало высокой активности, BASDAI $<$ 4 — низкой. Значение ASDAS-CPB $>$ 3,5 соответствовало очень высокой активности, 2,1 $\leq$ ASDAS-CPB $\leq$ 3,5 — высокой, 1,3 $\leq$ ASDAS-CPB $<$ 2,1 — умеренной, ASDAS-CPB $<$ 1,3 — низкой. Наличие воспалительной боли в спине (ВБС) оценивалось по критериям ASAS [18]. Боль в спине/шее (БС длительностью более 3 месяцев, не соответствовавшую критериям ВБС, считали хронической (хр-БС); острую приступообразную БС длительностью менее 4–6 недель, связанную с нагрузкой и движением, — механической БС (мех-БС). При сочетании ВБС, хр-БС и мех-БС констатировали смешанный ритм БС. Измеряли позвоночные индексы, определяли подвижность позвоночника, используя индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Регистрировалось количество пациентов с дактилитом, энтезитом; выраженность энтезита определяли с использованием индексов LEI (Leeds Enthesitis Index) и MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score). Псориаз оценивали по BSA (Body Surface Area): при BSA $>$ 3% рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index), выявляли псориаз ногтей. Регистрировались интенсивность боли, общая оценка заболевания пациентом (ООЗП) и врачом (ОВВ) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Определяли нарушение функционального статуса больного с использованием индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Выполняли рентгенографию кистей, стоп, таза, ШОП и ПОП с использованием стандартных методов. Учитывалось наличие эрозий, множественных (5 и более) эрозий, остеолита, внесуставных костных пролифераций и анкилоза суставов кистей и стоп. Р-дСИ считали сакроилит, соответствующий модифицированным

Нью-Йоркским (мНЙ) критериям [16]. СИ считали симметричным при наличии с обеих сторон сопоставимых изменений КПС, соответствующих II–II, III–III, IV–IV стадиям, асимметричным – при выявлении изменений, соответствующих II–0, II–I, II–III, II–IV, III–IV стадиям. При отсутствии р-дСИ проводили МРТ КПС на аппарате Philips Multiva 1.5 TESLA (Philips, Нидерланды). Активный СИ диагностировали в режиме STIR при выявлении зоны отека костного мозга (ОКМ) в субхондральных отделах КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии 2 и более зон ОКМ – на одном срезе [19]. При выявлении хронического СИ в режиме T1 оценивали структурные изменения: эрозии, жировую метаплазию, субхондральный склероз и анкилоз [19]. Рентгенологическими проявлениями псориатического спондилита считали наличие ≥ 1 синдесмофита (паравертебрального оссификата) и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП. Оценивали синдесмофиты как симметричные и асимметричные, смыкающиеся и несмыкающиеся, объемные («краевые») и маленькие («краевые»), единичные и множественные. Определяли число пациентов с изолированным поражением позвоночника без СИ. Результаты инструментальной визуализации оценивались двумя независимыми экспертами – рентгенологом, не имевшим клинической информации о пациенте, и ревматологом.

Определяли число пациентов, соответствовавших критериям АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г.) [16]. В группе больных аксПсА определяли число пациентов, соответствующих критериям аксСпА [15]. Всем пациентам было проведено типирование антигенов HLA I класса методом полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением (d), 25-м и 75-м перцентилями, медианой (Me). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использовался χ^2 -критерий Пирсона при анализе таблиц сопряженности и тест Манна – Уитни.

Результаты

Сравнительная клиническая характеристика двух групп больных

Общая характеристика больных двух групп, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Различий между группами по полу не было. В 1-й группе больные были моложе, чем во 2-й. Среди больных

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с аксиальным спондилоартритом/анкилозирующим спондилитом и аксиальным псориатическим артритом

Показатели	аксСпА/АС (n=45)	аксПсА (n=55)	p
Пол: мужчины/женщины, n (%)	24 (53,3)/21 (46,7)	34 (61,8)/21 (38,2)	0,39
Возраст (годы), М±σ	34,9±11,0	45,5±11,4	<0,001
Инвалидность, n (%)	20 (44,4)	18 (32,7)	0,044
ИМТ (кг/м²), М±σ	25,0±4,9	28,7±7,6	0,008
ВБС, n (%)	42 (93,3)	37 (67,3)	0,001
хр-БС, n (%)	3 (6,7)	18 (32,7)	0,007
Смешанная БС, n (%)	3 (6,7)	20 (37,0)	<0,001
Дебют БС до 40 лет, n (%)	44 (97,8)	37 (67,3)	<0,001
Постепенное начало БС, n (%)	45 (100)	50 (90,9)	0,01
Длительность ВБС/хр-БС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 10]	5 [3; 8]	0,315
Ротация шеи (градусы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [60; 78,5]	50 [36; 75]	0,007
BASMI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	3 [1; 4]	0,412
Изолированное аксиальное поражение без периферического артрита, n (%)	5 (12,5)	0	0,008
Полиартрит, n (%)	20 (50,0)	49 (89,1)	0,001
Олигоартрит, n (%)	13 (32,5)	5 (9,1)	0,004
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 6]	10 [6; 17]	<0,001
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 2]	4 [2; 8]	<0,001
Боль в суставах (3-й вопрос BASDAI), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [0; 5]	7 [4; 8]	<0,001
Дактилит, n (%)	6 (13,3)	32 (60,4)	<0,001
Острый дактилит (при осмотре), n (%)	2 (4,4)	20 (36,4)	0,004
Пяточный энтезит, n (%)	35 (77,8)	27 (50,9)	0,005
MASES, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 4]	0,0 [0; 0]	<0,001
LEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 2]	1,0 [0; 2]	0,84
Псориаз кожи, n (%)	3 (6,7)	47 (88,7)	<0,001
Псориаз ногтей, n (%)	0	36 (65,5)	<0,001
Дебют псориаза до СпА/АС и ПсА, n (%)	0	55 (100)	<0,001
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 4]	5 [3; 6]	0,006
mBASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [1,7; 5,7]	5,2 [4; 6,7]	0,030
Боль в позвоночнике и тазобедренных суставах (2-й вопрос BASDAI), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 7]	6 [4; 8]	0,44

Показатели	аксСпА/АС (n=45)	аксПсА (n=55)	p
Боль в суставах (3-й вопрос BASDAI), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [0; 5]	7 [4; 8]	<0,001
ASDAS-СРБ, М±σ	1,76±0,91	2,46±0,76	<0,001
Боль (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 7]	6 [4; 7]	0,005
ООЗП (ЧРШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3; 7]	6,0 [5; 7,5]	0,036
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,1 [0; 4,5]	3,7 [0,9; 6,0]	0,004
HLA-B27 (+), n (%)	40 (88,9)	14 (28,0)	<0,001
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [3; 25]	18 [9; 29]	0,04
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [1,26; 9,9]	6,8 [3,0; 17,4]	0,142

Примечание: аксСпА – аксиальный спондилоартрит; АС – анкилозирующий спондилит; аксПсА – аксиальный псориатический артрит; ИМТ – индекс массы тела; ВБС – воспалительная боль в спине; хр – хроническая; БС – боль в спине; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; LEI – Leeds Enthesitis Index; СпА – спондилоартрит; ПсА – псориатический артрит; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; СРБ – С-реактивный белок; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ООЗП – общая оценка заболевания пациентом; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

1-й группы чаще отмечалась потеря трудоспособности. Индекс массы тела (ИМТ) оказался выше при аксПсА.

ВБС или хр-БС выявлена у всех пациентов. У больных 1-й группы ВБС встречалась статистически значимо чаще и ВБС/хр-БС статистически значимо чаще возникали до 40-летнего возраста. У 32,7% больных аксПсА наблюдался поздний возраст дебюта БС. У больных аксПсА хр-БС выявлялась статистически значимо чаще, чем в 1-й группе. Смешанный характер боли в спине также статистически значимо чаще выявлен при аксПсА. Постепенное начало боли в спине статистически значимо чаще наблюдалось у больных 1-й группы. Различий по длительности ВБС/хр-БС между пациентами 1-й и 2-й групп не было.

Периферический артрит выявлен у всех пациентов 2-й группы, в 1-й группе он встречался реже ($n=40$ – 87,5%; $p=0,0001$). Изолированное аксиальное поражение, без периферического артрита, выявлено только в группе аксСпА/АС – у 5 (12,5%) больных ($p=0,008$). Полиартрит статистически значимо чаще наблюдался во 2-й, а олигоартрит – в 1-й группе. ЧБС и ЧПС в группе аксПсА выше, чем в 1-й группе. Дактилит в настоящем и/или в прошлом статистически значимо чаще встречался во 2-й группе. Острый дактилит при осмотре также наблюдался чаще в группе аксПсА. Пяточный энтезит чаще возникал у пациентов 1-й группы. Число энтезитов по индексу MASES также выше у больных 1-й группы. Различий по энтезиальному индексу LEI не было. Снижение результата модифицированного теста Шобера и увеличение расстояния козелок – стена в 1-й группе наблюдались статистически значимо чаще, чем во 2-й: у 37 (82,2%) и 38 (69,1%); у 11 (24,4%) и 5 (9,1%) больных соответственно ($p=0,04$ для обоих сравнений). Во 2-й группе более выражено ограничение ротации шеи. Различий подвижности позвоночника по индексу BASMI не выявлено ($p=0,4$). Индексы активности спондилита BASDAI, mBASDAI и ASDAS-СРБ при аксПсА были выше, чем в 1-й группе. У больных 2-й группы также выше показатель боли и припухлости в периферических суставах (3-й вопрос BASDAI). Различий по оценке боли в позвоночнике и тазобедренных суставах (2-й вопрос BASDAI) не выявлено.

Псориаз кожи на момент осмотра статистически значимо чаще был обнаружен среди пациентов 2-й группы. Псориаз ногтей выявлен только среди пациентов с аксПсА. Во 2-й группе у 47 (85,5%) больных псориаз появился до возникновения ПсА, а у 8 (14,5%) – после. В 1-й группе у всех

пациентов псориаз возник после развития аксСпА/АС ($p<0,001$).

При аксПсА наблюдались более высокие значения боли и ООЗП. Статистически значимых различий по ОЗВ не выявлено. Функциональный статус по BASFI был хуже при аксПсА.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) при аксПсА была выше. Статистически значимых различий по уровню СРБ между больными 1-й и 2-й групп не выявлено. HLA-B27 статистически значимо чаще выявлялся у больных 1-й группы.

Увеит в настоящем и/или в прошлом статистически значимо чаще наблюдался среди пациентов 1-й группы. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) выявлены только у 3 (6,7%) пациентов 1-й группы ($p=0,029$). Статистически значимых различий по числу семейных случаев СпА между больными 1-й и 2-й групп не выявлено ($n=7$ (15,6%) и $n=4$ (7,6%) соответственно; $p=0,21$).

Сравнительные данные визуализации двух групп больных

Данные инструментальных методов визуализации представлены в таблице 2.

Рентгенография таза. Р-дСИ был выявлен у 37 (82,2%) больных 1-й группы. У них был диагностирован АС, а у 8 (17,8%) больных без р-дСИ – нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА). Во 2-й группе р-дСИ сформировался у 41 (74,6%) пациента. Статистически значимых различий между группами по частоте р-дСИ не выявлено ($p=0,36$). Развитие р-дСИ без ВБС при аксПсА встречалось чаще, чем в первой группе: у 10 (18,2%) и у 2 (4,4%) больных соответственно ($p=0,04$). В 1-й группе несколько чаще, чем во 2-й, встречался СИ выше II стадии, а также анкилоз КПС: у 27 (61,4%) и 24 (43,6%) и у 7 (13,6%) и 3 (5,5%) пациентов соответственно, – однако эти различия не достигали статистической значимости. Не выявлено различий между группами по частоте одностороннего СИ II стадии, симметричного и асимметричного СИ, а также по числу больных без СИ. Энтезиты в области таза при аксПсА обнаружены статистически значимо чаще, чем в 1-й группе: у 25 (46,3%) и 10 (22,2%) больных соответственно ($p=0,015$).

МРТ крестцово-подвздошных суставов. Статистически значимых различий между группами по числу больных с активным и хроническим СИ по данным МРТ не выявлено.

Таблица 2. Данные инструментальной визуализации, n (%)

Показатели	аксСпА/АС (n=45)	аксПсА (n=55)	p
Р-дСИ	37 (82,2)	41 (74,6)	0,36
Р-дСИ без ВБС	2 (4,4)	10 (18,2)	0,04
Анкилоз КПС	7 (15,6)	3 (5,5)	0,095
Нет СИ	6 (13,6)	10 (18,2)	0,22
Энтезиты в области таза	10 (22,2)	25 (46,3)	0,015
Активный СИ по данным МРТ	14 (58,3)	17 (60,7)	0,34
Синдесмофиты в ПОП	11 (25,0)	27 (50,9)	0,009
Синдесмофиты в ШОП	13 (28,9)	29 (55,8)	0,007
Синдесмофиты и/или анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП	15 (35,7)	32 (64,0)	0,007
Объемные «некраевые» синдесмофиты	0	9 (32,14)	0,015
Наличие изменений в позвоночнике без СИ (по данным рентгенографии и/или МРТ)	0	11 (20)	0,003
Эрозии суставов кистей и/или стоп	4 (10,5)	24 (47,1)	0,001
Множественные эрозии	3 (7,9)	13 (25,5)	0,033
Остеолиз	2 (5,0)	12 (23,5)	0,015
Внесуставные костные пролиферации	4 (10,0)	26 (53,1)	0,000
Анкилоз суставов кистей и/или стоп	0	6 (11,8)	0,02

Примечание: р-дСИ – рентгенологически достоверный сакроилиит; ВБС – воспалительная боль в спине; КПС – крестцово-подвздошные суставы; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПОП – поясничный отдел позвоночника; ШОП – шейный отдел позвоночника

Рентгенография позвоночника. У больных аксПсА статистически значимо чаще встречались синдесмофиты. В целом структурные изменения ШОП (синдесмофиты и/или анкилоз дугоотростчатых суставов) статистически значимо чаще наблюдались у больных аксПсА. Объемные «некраевые» синдесмофиты были обнаружены только при аксПсА. Только при аксПсА выявлены структурные изменения позвоночника при интактных КПС (без р-дСИ и без активного СИ по данным МРТ).

Рентгенография кистей и стоп. Среди пациентов с аксПсА статистически значимо чаще обнаружены эрозии и множественные эрозии суставов кистей и стоп, а также остеолиты и внесуставные костные пролиферации. Только в группе больных с аксПсА был выявлен анкилоз суставов кистей и/или стоп.

Следует также отметить, что критериям ASAS для аксСпА соответствовали все больные 1-й группы и только 44 (80,0%) пациента 2-й группы ($p=0,003$).

Обсуждение

В последние годы в литературе развернута дискуссия, являются ли аксСпА/АС и аксПсА различными фенотипами СпА или же это разные заболевания с перекрестной симптоматикой [20]. Большинство исследователей приходят к выводу, что это два разных заболевания [5, 8, 12, 20–22]. В настоящем исследовании впервые в Российской Федерации проведен сравнительный анализ данных клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с аксСпА/АС и аксПсА; выявлен ряд генетических, демографических, клинических и визуализационных особенностей, подтверждающих эту точку зрения.

Обращает на себя внимание то, что средний возраст пациентов в группе аксСпА/АС оказался на 10 лет меньше, а носительство гена *HLA-B27* встречалось у них в 3 раза чаще, чем у больных аксПсА, что согласуется с данными других авторов [5, 20, 23–25]. Носительство *HLA-B27* ассоциировано с нарушением иммунотолерантности и активацией специфических клонов $TRBV9^+CD8^+T$ -лимфоцитов, которые были выявлены в синовиальной жид-

кости и периферической крови пациентов с АС и ПсА, и являлись важным начальным звеном иммунопатогенеза. При этом больные аксПсА имели более высокий ИМТ, менее выраженный воспалительный характер БС, более тяжелый деструктивный периферический артрит и дактилит, что также было показано в предшествующих работах [5, 13, 14, 20–22, 25, 26].

Примечательно, что в нашем исследовании изолированное аксиальное поражение без периферического артрита было выявлено только у больных 1-й группы, а у всех пациентов с аксПсА поражение позвоночника сочеталось с периферической симптоматикой. Известно, что изолированное поражение осевого скелета при ПсА наблюдается крайне редко – только у 2–5% больных [8, 27]. У наших больных 2-й группы чаще имелся полиартрит (а у больных 1-й группы – олигоартрит), обнаружено большее ЧБС и ЧПС, отмечались более интенсивные боли в суставах, чем в 1-й группе. У больных аксПсА при рентгенографии обнаружены более серьезные повреждения суставов кистей и стоп: у них чаще встречался эрозивный артрит, множественные эрозии, остеолиты суставов, внесуставные костные пролиферации. Только у пациентов 2-й группы обнаружен анкилоз суставов кистей и/или стоп.

У больных аксПсА статистически значимо чаще, чем у больных 1-й группы, выявлялся дактилит – как по данным анамнеза, так и при осмотре, что вполне закономерно, поскольку этот клинический симптом входит в критерии CASPAR. Наши результаты подтверждаются другими авторами. В исследовании ASASPerSpA [26] дактилит был выявлен у 37% пациентов с ПсА и только у 6% больных аксСпА. В исследованиях J. Feld и соавт. [20] и М.М. Abdelaziz и соавт. [13] дактилит был обнаружен у трети пациентов с аксПсА, а у больных АС он отсутствовал. Интересно, что в нашем исследовании энтезиты (в отличие от артрита и дактилита) преобладали в группе больных аксСпА/АС.

Что же касается аксиальной симптоматики, то наши результаты лишь частично согласуются с данными предшествующих работ [5, 20, 23]. Действительно, у наших пациентов с аксСпА/АС более выражен воспалительный характер боли в спине, а у больных аксПсА

чаще наблюдаются хроническая невоспалительная боль и БС смешанного характера. При аксПсА чаще отмечено развитие р-дСИ без ВБС. Кроме того, у трети (33%) пациентов с аксПсА выявлен поздний возраст дебюта БС (после 40 лет), тогда как в 1-й группе он был отмечен только у 1 (2,2%) пациента. Эти данные совпадают с результатами J. Feld и соавт. [5, 20] и нашего предшествующего исследования [28]. Но в то же время, в отличие от результатов других исследователей [20, 24], у наших больных аксПсА индексы активности заболевания BASDAI и ASDAS-СРБ были выше, а интенсивность БС (2-й вопрос BASDAI) между группами не различалась. Даже после исключения из опросника BASDAI 3-го вопроса о боли в периферических суставах, значения mBASDAI у пациентов с аксПсА оказались выше, чем у больных 1-й группы. Кроме того, в отличие от ряда авторов [20, 23], мы показали, что подвижность позвоночника по метрولوлическому индексу BASMI между группами не различалась, а нарушения функционального статуса по индексу BASFI были даже более выражены у больных аксПсА. В группе аксПсА также получен менее благоприятный результат ООЗП, чем у больных аксСпА/АС.

Следует отметить, что в 1-й группе у большинства (82%) пациентов был выявлен р-дСИ (и, соответственно, диагностирован АС) и только 18% больных соответствовали диагнозу нр-аксСпА. Поэтому весьма неожиданным для исследователей оказалось отсутствие различий между группами по степени поражения КПС. По данным литературы, при аксПсА наблюдается менее выраженный СИ, чем при АС [8, 20, 22, 23]; реже встречается анкилоз КПС; изменения в КПС менее симметричны [8, 20, 21]; чаще выявляется односторонний и реже — двусторонний СИ [25]. По данным настоящего исследования, частота формирования р-дСИ, одностороннего СИ II стадии, симметричного/асимметричного СИ, анкилоза КПС не различалась между группами.

Примечательно, что у наших больных аксПсА были более выраженные рентгенологические изменения в позвоночнике (чаще обнаружены синдесмофиты как в ШОП, так и в ПОП), чем у пациентов 1-й группы, что противоречит литературным данным. D.R. Jadon и соавт. [23] показали, что при АС по сравнению с аксПсА наблюдаются более выраженные структурные повреждения в позвоночнике (по индексам BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index), mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) и PASRI (Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index)). Возможно, наши результаты связаны с критериями включения пациентов в настоящее исследование, поскольку при отборе больных в группу аксПсА необходимым условием было наличие либо СИ, либо *рентгенологических изменений в позвоночнике*. А при включении больных в группу аксСпА/АС учитывалось соответствие данных пациента критериям ASAS для аксСпА [15] (т. е. наличие либо СИ, либо HLA-B27). Более частое поражение ШОП у пациентов 2-й группы, а также выявление объемных «некраевых» синдесмофитов только у больных аксПсА совпадает с литературными данными [5, 8, 29]. Статистически значимых различий между группами по частоте выявления анкилоза дугоотростчатых суставов в ШОП не обнаружено, хотя D. Poddubnyu и соавт. [29] при аксПсА чаще наблюдали сужение суставной щели и анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП (а при АС — в ПОП).

Изолированное поражение позвоночника (без изменений КПС по данным рентгенографии и МРТ) наблюдалось только во 2-й группе — у 20% пациентов, что согласуется

с результатами нашей предшествующей работы [30] и данными D.R. Jadon и соавт. [23] и является принципиальным отличием аксПсА от АС. Эти результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о необходимости визуализации не только КПС, но и позвоночника всем больным ПсА. Следует подчеркнуть, что в то время как критерии аксСпА/АС четко сформулированы [15, 16], в ревматологическом сообществе отсутствует консенсус в отношении дефиниции и классификационных/диагностических критериев аксПсА [5, 29], а также единое мнение в отношении данных визуализации, необходимых для выявления осевого поражения при ПсА. В ревматологической практике рентгенографию позвоночника проводят далеко не всем пациентам, что приводит к гиподиагностике аксиального поражения при ПсА, особенно у больных без ВБС. С другой стороны, следует отметить, что интерпретация изменений в позвоночнике в отсутствии СИ у пациентов с поздним возрастом дебюта болей в спине требует взвешенного подхода и дифференциации этих изменений от дегенеративных. В настоящем исследовании все рентгенограммы оценивались опытным рентгенологом и ревматологом, что повышает уровень достоверности оценок визуализационных данных.

В нашем исследовании пациенты с изолированным поражением позвоночника без СИ оказались также HLA-B27-негативны и, таким образом, не соответствовали критериям ASAS для аксСпА [15]; при этом в 1-й группе критериям аксСпА соответствовали все пациенты. Эти результаты, с одной стороны, подчеркивают генетические и фенотипические различия между группами, а с другой стороны, свидетельствуют о том, что критерии ASAS для аксСпА не подходят для диагностики аксПсА.

При дифференциальной диагностике аксПсА и аксСпА/АС с сопутствующим псориазом следует иметь в виду, что для ПсА характерен дебют псориаза до развития поражения суставов и позвоночника, а для СпА/АС — после [31]. В 1-й группе сопутствующий псориаз обнаружен только в 3 (6,7%) случаях и развивался на фоне уже имеющегося заболевания. У пациентов 2-й группы псориаз дебютировал до поражения суставов и позвоночника в большинстве (85,5%) случаев. Псориаз ногтей был выявлен только у пациентов с аксПсА (в 66% случаев). Псориаз ногтей считается предиктором аксиального поражения при ПсА [27] и, как было показано в регистре REGISPONSER [12], наблюдается статистически значимо чаще у больных аксПсА, чем у больных АС с псориазом. Наши результаты также согласуются с данными исследования M.M. Abdelaziz и соавт. [13], в котором псориаз ногтей был выявлен у трети больных аксПсА и отсутствовал в группе пациентов с АС.

Увеит статистически значимо чаще наблюдался у пациентов 1-й группы, а ВЗК выявлены только у больных аксСпА/АС, что совпадает с литературными данными [14, 24, 25].

Повышенный уровень СРБ одинаково часто наблюдался в обеих группах, что соответствует данным D. Benavent и соавт. [14], а СОЭ была выше при аксПсА. Повышение СОЭ считается одним из предикторов развития аксиального поражения при ПсА [27].

Результаты нашего исследования показали, что в российской когорте аксПсА протекает тяжелее, чем аксСпА/АС, не только в отношении периферической симптоматики, что совпадает с литературными данными [6–8, 14, 20, 21, 25, 29], но и в плане более высокой активности

заболевания, большей функциональной недостаточности, менее благоприятных результатов ООЗП, более выраженных рентгенологических изменений в позвоночнике при сходных структурных изменениях в КПС. Больные аксПсА, наблюдавшиеся в настоящей работе, имели более выраженные клинические и рентгенологические проявления по сравнению с пациентами, включенными в те предшествующие исследования [6, 22–24], где аксиальное поражение при ПсА диагностировали «по мнению ревматолога», а данные визуализации не были обязательными. Мы считаем, что диагностика аксиального поражения при ПсА только на основании клинической симптоматики может привести как к избыточному, так и к недостаточному выявлению осевого поражения, поэтому в настоящем исследовании при отборе больных в группу аксПсА обязательным условием было наличие *визуализационных изменений в КПС или в позвоночнике* (в случае отсутствия СИ). Кроме того, следует отметить, что наша госпитальная когорта пациентов отличается от больных аксПсА в целом, поскольку у всех наших пациентов имелись боли в позвоночнике различного характера. В то же время известно, что у больных ПсА с поражением осевого скелета в 25–50% случаев БС отсутствует [8, 23]. Мы предполагаем, что в амбулаторной практике наблюдаются больные с более легким течением заболевания. Следует подчеркнуть, что, в отличие от других аналогичных исследований [5, 23] с «перекрестным» дизайном, анализировавших пациентов на разных стадиях заболевания, в настоящей работе у больных обеих групп была сходная длительность болезни — до 10 лет. Также важно, что все наблюдавшиеся пациенты были обследованы в едином центре, тогда как нередко больные АС и ПсА наблюдаются в разных клиниках и анализируются ретроспективно [20]. Очень существенно, что данные рентгенографии и МРТ оценивались одним экспертом-рентгенологом, не имевшим клинической информации о пациенте.

Наше исследование имеет определенные ограничения. В частности, не было выполнено сравнения структурных повреждений в позвоночнике по индексам BASRI, mSASSS

и PASRI. Мы предполагаем в дальнейшем выполнить этот анализ. Многие пациенты, включенные в настоящее исследование, уже получали генно-инженерные биологические препараты, поэтому определение частоты выявления активного СИ по данным МРТ не вполне корректно.

Таким образом, в настоящей работе впервые получены данные, демонстрирующие существенные различия между аксПсА и аксСпА/АС по клиническим проявлениям, по данным инструментальных методов визуализации и по функциональному статусу при одинаковой длительности болезни в исследуемых группах. Полученные нами результаты подтверждают обоснованность общепринятой концепции СпА, представляющих собой группу самостоятельных заболеваний со сходной клинической симптоматикой и генетическими маркерами, но различными патогенетическими механизмами [9], что в конечном итоге определяет разные подходы к таргетной терапии. Для подтверждения этих данных требуется проведение более масштабных исследований на больших когортах пациентов.

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», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5): 84–88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. Spondyloarthritis: Modern terminology and definitions. *Tерапевтический архив*. 2019;91(5):84–88 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4
3. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
5. Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: A critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):363–371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
6. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1389–1396. doi: 10.3899/jrheum.171094
7. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Седунова МВ, и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):401–406. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotayeva TV, Glukhova SI, Sedunova MV, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: Data from real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):401–406 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-401-406
8. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1193–1195. doi: 10.1093/rheumatology/kez629
9. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: Recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1167–1178. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356
10. Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, Kafka S, Karyekar CS, You Y, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in TNFi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: Pooled results from two

- phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open*. 2020; 6(1):e001149. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001149
11. Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty SD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: A post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e715-e723. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00105-3
 12. Michelena X, López-Medina C, Erra A, Juanola X, Font-Ugalde P, Collantes E, et al. Characterising the axial phenotype of psoriatic arthritis: A study comparing axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis from the REGISPONSER registry. *RMD Open*. 2022;8(2):e002513. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002513
 13. Abdelaziz MM, Ismail N, Gamal AM, Lafy R, El-Adly W. Comparative analysis between ankylosing spondylitis and axial psoriatic arthritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2022;44(1):25-29. doi: 10.1016/j.ejr.2021.07.006
 14. Benavent D, Plasencia C, Poddubnyy D, Kishimoto M, Proft F, Sawada H, et al. Unveiling axial involvement in psoriatic arthritis: An ancillary analysis of the ASASPerSpA study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):750. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1410
 15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
 16. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
 17. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi: 10.1002/art.21972
 18. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-788. doi: 10.1136/ard.2008.101501
 19. Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: An update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589
 20. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1340-1346. doi: 10.1093/rheumatology/kez457
 21. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Hefferman E, FitzGerald O. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(2):270-276.
 22. Ciurea A, Götschi A, Kissling S, Bernatschek A, Bürki K, Exer P, et al. Characterisation of patients with axial psoriatic arthritis and patients with axial spondyloarthritis and concomitant psoriasis in the SCQM registry. *RMD Open*. 2023;9(2):e002956. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002956
 23. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
 24. Mease PJ, Marchese M, Mclean R, Blachley T, Anatale-Tardiff L, Saffore C, et al. Comparison of baseline disease activity and patient (pt)-reported outcomes (PROs) between pts with psoriatic arthritis and axial involvement (axial PSA) and axial spondyloarthritis (axial SPA) from the CORONA PSA/SPA registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):26. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.137
 25. Fragoulis GE, Pappa M, Evangelatos G, Iliopoulos A, Sfakakis P, Tektonidou M. Axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Same or different? A real world study with emphasis on comorbidities. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):815. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2129
 26. López-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: Results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2021;7(1):e001450. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001450
 27. 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
 28. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, Loginova E, Glukhova S. Clinical and radiographic phenotype of axial psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):1592. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1564
 29. Poddubnyy D, Jadon DR, van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):880-887. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.006
 30. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Сухинина АВ, и др. Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориатическом артрите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):465-472. [Gubar EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Sukhinina AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial involvement in psoriatic arthritis in real-life clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):465-472 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-465-472
 31. Gómez-García I, García-Puga T, Font-Ugalde P, Puche-Larrubia MA, Barbarroja N, Ruiz-Limón P, et al. Relationship between onset of psoriasis and spondyloarthritis symptoms with clinical phenotype and diagnosis: Data from REGISPONSER registry. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221118055. doi: 10.1177/1759720X221118055

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

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

Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Воробьева Л.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>

Тремаскина П.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

Агафонова Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

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

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

Сахарова К.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Саблина А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>

Смирнов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

Эрдес Ш.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Урумова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

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

Новые патогенетически обоснованные возможности в терапии аксиального спондилоартрита (аксСпА)

BISSAD
Biotechnology Company

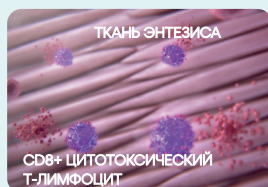
Вариант иммунопатогенеза аксиального спондилоартрита (аксСпА)

- 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



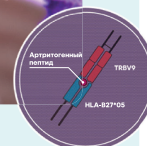
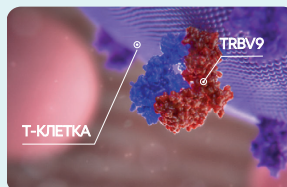
В результате атаки собственных тканей аутореактивными Т-клетками запускается иммуновоспалительный каскад:



- 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)
- Внескелетные проявления (увеиты, воспалительные заболевания кишечника, псориаз)



Список литературы
- Комен Е.А., Лебедев Ю.Б., Кошеннов А.В., Сырко Д.С., Мусаткин 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(1):65-73. doi: 10.24075/vrgmu.2018.001
- 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>
- Israelson MA, Stepanov AV, Staroverov DB, Shagina IA, Misorn AK, Schemeleva 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, Koltakova AD, Barinova AA, Minervina AA, Salnikova MA, Schmidt B, Korotkova TV, Loginaeva EY, Erdos 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 Vecovo 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.2023.011247

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания

А.Б. Борисова^{1,2}, Т.А. Лисицына², Д.Ю. Вельтищев^{1,3}, Т.М. Решетняк², О.Ф. Серавина¹, О.Б. Ковалевская¹, Ф.А. Чельдиева², А.А. Абрамкин², А.Е. Зелтынь¹, Е.Л. Насонов^{2,4}

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

Цель исследования — определить ассоциации между особенностями психических расстройств (ПР) и клинико-иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома (АФС).

Материал и методы. Включены 107 пациентов (34 (31,8%) мужчины и 73 (68,2%) женщины) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст $40,6 \pm 10,4$ года); у 54 (50,5%) из них был первичный АФС (ПАФС), соответствующий международным критериям 2006 г. и у 53 (49,5%) установлен достоверный, согласно критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR), European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2019 г., диагноз системной красной волчанки (СКВ) и выявлен вторичный АФС. Риск тромбоза при АФС оценивали по общему индексу АФС — GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score). Диагностика ПР осуществлялась психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и классификацией Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition).

Результаты. ПР выявлены у подавляющего большинства больных АФС ($n=98 - 91,6\%$), преимущественно это расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС; $n=90 - 84,1\%$). Депрессивные расстройства не ассоциируются с высоким риском тромбозов по индексу GAPSS, но более тяжелые варианты депрессии характерны для больных с высокой концентрацией антител к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 ГП1) и низким или умеренным уровнем антител к кардиолипину (аКЛ). Тревожные расстройства диагностированы лишь у пациентов с высоким риском тромбозов по GAPSS, высоким содержанием аКЛ и IgG анти- β_2 ГП1. Шизотипическое расстройство выявлено лишь у пациентов с высоким риском тромбозов, позитивных по антителам к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт) безотносительно к классу, а также чаще у больных с высоким уровнем IgG анти- β_2 ГП1. Эпилепсия наблюдалась только у больных, позитивных по аФс/Пт безотносительно к классу.

Когнитивные нарушения (КН), преимущественно легкие и умеренные, обнаружены у большинства больных АФС ($n=102 - 95,3\%$). Деменция выявлена лишь у 7 (6,5%) пациентов, которые перенесли острое (ОНМК) или преходящее (ПНМК) нарушение мозгового кровообращения. При сравнении с общей популяцией деменция развивалась в более раннем возрасте (до 65 лет). Для больных с высоким риском тромбозов более характерны умеренные КН. Наличие и выраженность КН не связаны с длительностью АФС, но ассоциируются с позитивностью по аФс/Пт класса IgG, перенесенными ОНМК или ПНМК и продолжительностью коморбидных РТДС.

Выводы. Выявлена высокая частота ПР у больных АФС. Обнаружены ассоциации ПР с клинико-иммунологическими проявлениями АФС. КН у больных АФС гетерогенны и обусловлены как клинико-иммунологическими проявлениями АФС, так и ПР. Выявление КН и определение их особенностей должно подтверждаться клинико-психопатологическим и патопсихологическим методами с целью их персонализированной коррекции в рамках партнерской модели помощи.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, активность, GAPSS, психические расстройства, депрессия, когнитивные нарушения

Для цитирования: Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Чельдиева ФА, Абрамкин АА, Зелтынь АЕ, Насонов ЕЛ. Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):176–185.

MENTAL DISORDERS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME PATIENTS: ASSOCIATION WITH CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE DISEASE

Anastasia B. Borisova^{1,2}, Tatiana A. Lisitsyna², Dmitry Yu. Veltishchev^{1,3}, Tatiana M. Reshetnyak², Olga F. Seravina¹, Oksana B. Kovalevskaya¹, Fariza A. Cheldieva², Anton A. Abramkin², Artur E. Zeltyn¹, Evgeny L. Nasonov^{2,4}

The aim of this work is to clarify the association between the clinical and psychopathological features of mental disorders (MD) and the clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. The study included 107 patients (34 (31.8%) men and 73 (68.2%) women) aged 18 to 69 years (40.6 ± 10.4 years ($M \pm SD$)), 54 (50.5%) — with primary APS (PAPS), established according to the international criteria of 2006 and 53 (49.5%) patients — with reliable diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE), according to the European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 2019 criteria, with a secondary APS. Risk of thrombosis in APS was assessed by the GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score). MD were diagnosed by a psychiatrist in accordance with 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5).

¹Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology 107076, Russian Federation, Moscow, Poteshnaya str., 3, korpus 10

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
⁴I.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: Борисова Анастасия Борисовна, desolatorius@yandex.ru
Contacts: Anastasia Borisova, desolatorius@yandex.ru

Поступила 13.07.2023
Принята 04.03.2024

Results. Mental disorders are detected in the vast majority of patients with APS (98 (91.6%)), predominantly in anxiety-depressive spectrum disorders (ADSD; 90 (84.1%)). Depressive disorders are not associated with a high risk of thrombosis according to the GAPSS, but more severe variants of depression are more common in patients with high anti- β_2 -glycoprotein I (anti- β_2 GPI) and low/moderate anti cardiolipin (aCL) antibodies. Anxiety disorders were diagnosed only in patients with a high risk of thrombosis according to GAPSS, high aCL and IgG anti- β_2 GPI. Schizotypal disorder was identified only in patients with a high risk of thrombosis and positive anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies (aPS/PT) regardless of class, and also more often in patients with high IgG anti- β_2 GPI. Epilepsy was observed only in patients with positive aPS/PT, regardless of class.

Cognitive impairment (CI), mostly mild and moderate, was found in the vast majority of patients with APS (102 (95.3%)). Dementia was detected in 7 (6.5%) patients, and only in those who had acute or transient cerebrovascular accident. When compared with the general population, dementia developed at an earlier age (up to 65 years). For patients with a high risk of thrombosis, moderate CI is more typical. CI and their severity are not associated with the duration of APS, but are associated with positivity for IgG aPS/PT, acute or transient cerebrovascular accident and the duration of comorbid ADSD.

Conclusion. A high frequency of MD in patients with APS revealed. Associations of MD with clinical and immunological manifestations of APS were determined. CI in patients with APS is heterogeneous and are associated with both clinical and immunological manifestations of APS and MD. Identification of CI and determination of their characteristics should be confirmed by clinical, psychopathological and pathopsychological methods in order to personalize their correction within the partnership model of care.

Key words: antiphospholipid syndrome, activity, GAPSS, mental disorders, depression, cognitive impairment

For citation: Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Cheldieva FA, Abramkin AA, Zeltyn AE, Nasonov EL. Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):176–185 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-176-185

Актуальность

Психические расстройства (ПР) часто встречаются у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС), однако их распространенность, структура и механизмы возникновения изучены недостаточно. Проведенное ранее исследование выявило высокую частоту расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС; до 97,1%) [1] и стрессовых факторов среди больных АФС, а также связь стрессовых факторов, особенно пережитых в детстве, с провокацией дебюта РТДС [2]. Когнитивные нарушения (КН) в свою очередь чаще ассоциируются с перенесенными пациентами с АФС острыми (ОНМК) или преходящими (ПНМК) нарушениями мозгового кровообращения и в настоящее время являются одним из компонентов индекса повреждения при АФС – DIAPS (Damage Index for Antiphospholipid Syndrome) [3, 4]. Определение тех КН, которые учитываются при подсчете DIAPS, достаточно субъективно и нечетко; отдельный счет имеют КН в целом и КН в структуре мультиинфарктной деменции, и не учитывается то, что КН часто сопутствуют РТДС, в связи с чем могут быть обратимы [5, 6]. Под КН, согласно глоссарию DIAPS, понимают «дефицит памяти, трудности с расчетами, плохую концентрацию внимания, трудности в разговорной или письменной речи, снижение уровня работоспособности, документированные при клиническом обследовании или формальном нейрокогнитивном тестировании» [4]. Все это требует более детальной характеристики КН, выявляемых у больных АФС, необходимой не только для понимания их связи с активностью АФС,

индексом повреждения или сопутствующими РТДС, но и для их дальнейшей адекватной коррекции.

Цель настоящего исследования – определить ассоциации между особенностями психических расстройств и клинико-иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома.

Материал и методы

Исследование одобрено локальными этическими комитетами ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 02 от 02.07.2020) и ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России и проведено в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (№ государственной регистрации 1021062512064-0 РК 122040400027-8) в рамках межинститутского сотрудничества, а также согласно теме государственного задания ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России «Разработка стационарных и динамических прогностических маркеров расстройств аффективного спектра и шизоаффективного расстройства на основе клинико-патогенетических, нейробиологических и психопатологических исследований» (2021–2023 гг.; регистрационный номер 121041300179-3). Все пациенты при включении подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Включены 107 пациентов (34 (31,8%) мужчины и 73 (68,2%) женщины) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст $40,6 \pm 10,4$ года); у 54 (50,5%) из них был первичный АФС (ПАФС), соответствующий международным критериям 2006 г. [7], и у 53 (49,5%) установлен достоверный, согласно критериям

Таблица 1. Границы степеней позитивности при оценке результатов определения антител к кардиолипину и к β_2 -гликопротеину 1 с помощью иммуноферментного анализа

Степени позитивности результата	аКЛ		анти- β_2 -ГП1 (Ед/мл)	
	IgG аКЛ (GPL)	IgM аКЛ (MPL)	IgG анти- β_2 -ГП1	IgM анти- β_2 -ГП1
Высокопозитивный	$\geq 65,0$	$\geq 45,0$	$\geq 60,0$	$\geq 60,0$
Средне-позитивный	$\geq 35,0$ и $< 65,0$	$\geq 35,0$ и $< 45,0$	$\geq 30,0$ и $< 60,0$	$\geq 30,0$ и $< 60,0$
Низкопозитивный	$\geq 25,0$ и $< 35,0$	$\geq 24,7$ и $< 35,0$	$\geq 15,3$ и $< 30,0$	$\geq 17,0$ и $< 30,0$
Негативный	$< 25,0$	$< 24,7$	$< 15,3$	$< 17,0$

Примечание: аКЛ – антитела к кардиолипину; анти- β_2 -ГП1 – антитела к β_2 -гликопротеину 1; GPL – фосфолипидсвязывающая активность иммуноглобулин G-антител к кардиолипину (IgG phospholipid binding units); MPL – фосфолипидсвязывающая активность иммуноглобулин M-антител к кардиолипину (IgM phospholipid binding units)

Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2019 г., диагноз системной красной волчанки (СКВ) и выявлен вторичный АФС [8]. Медиана длительности АФС составила 138 [90,0; 198,0] мес. (около 11,5 лет) у больных ПАФС и 132,0 [60,0; 216,0] мес. (около 11 лет) – у больных СКВ с АФС. Риск тромбоза оценивали по общему индексу АФС – GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [9–11]. В данной выборке мы рассчитывали GAPSS без учета волчаночного антикоагулянта (ВА), так как большинство пациентов получали антикоагулянты, и лишь у 6 больных он мог быть определен. Поэтому риск тромбоза считали высоким при GAPSS ≥ 6 баллов (а не ≥ 10 баллов, как в полной версии GAPSS), низким – при GAPSS < 6 баллов (а не < 10 баллов, как в полной версии GAPSS) [10, 11].

Определение IgG и IgM антител к кардиолипину (аКЛ), IgG и IgM антител к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) проводилось всем пациентам методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител Orgentec Diagnostika GmbH (Германия) (границы степеней позитивности указаны в таблице 1). Определение IgG и IgM антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт) проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tescan Sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA SerinProthrombin-GM (Германия); позитивными считались значения > 18 Ед/мл ($n=67$).

Диагностика ПР осуществлялась психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [12] в ходе полуструктурированного интервью. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-психопатологическое и экспериментально-психологическое обследование с изучением предрасполагающих личностных факторов, особенностей психопатологической и патопсихологической структуры расстройств и их динамики. Использовалась скрининговая шкала – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [13], которую заполнили 99 пациентов, и диагностические шкалы, заполнявшиеся врачом (шкала депрессии Монтомери – Асберг (MADRS, Montgomery – Asberg Depression Rating Scale) [14], шкала тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [15]), проективные психологические методики [16, 17]. Для оценки когнитивных

функций использованы методики оценки памяти (запоминание 10 слов), «5-й лишний» [17], «классификация» [18], Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МШКФ), согласно которой счет < 26 баллов является признаком КН [19]. Диагностика КН включала определение искажения логического мышления, снижения процесса обобщения, нарушений памяти и внимания, затруднений в расчетах, органического графического симптомокомплекса.

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, а также в виде медианы с интерквартильным размахом – Me [25-й; 75-й процентиля]. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование ПР выявлены у подавляющего большинства пациентов ($n=98$ – 91,6%) с преобладанием РТДС ($n=90$ – 84,1%).

Наиболее частыми РТДС, согласно МКБ-10, являются хронические варианты расстройств настроения различной степени выраженности – дистимия ($n=35$ – 32,7%) и рекуррентное депрессивное расстройство ($n=31$ – 28,9%). Биполярное аффективное расстройство (БАР) при вторичном АФС выявлялось несколько чаще (у 6 (11,3%) и 1 (1,8%) пациента соответственно; $p=0,05$), а генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – реже (у 2 (3,7%) и 8 (14,8%) больных соответственно; $p=0,049$), чем при ПАФС. Не было выявлено различий по частоте других ПР при ПАФС и вторичном АФС (табл. 2).

Для определения зависимости выраженности депрессии от клинических особенностей АФС и его динамики выраженные и умеренные депрессивные эпизоды в рамках рекуррентного депрессивного расстройства, БАР, а также дистимии («двойная депрессия») были объединены в большое депрессивное расстройство; депрессивные эпизоды легкой степени и дистимия (легкая хроническая депрессия) – в малое депрессивное расстройство (в соответствии с классификацией Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition) [20]), а ГТР и расстройство адаптации с тревожным синдромом – в тревожное расстройство. Большинство пациентов с АФС ($n=73$ – 68,2%)

Таблица 2. Частота психических расстройств по МКБ-10 у больных антифосфолипидным синдромом (n=107)

Диагноз	Вторичный АФС (n=53)		ПАФС (n=54)		p	Всего (n=107)	
	n	%	n	%		n	%
РТДС текущие							
• дистимия	19	35,8	16	29,6	н/з	35	32,7
• рекуррентное депрессивное расстройство	15	28,3	16	29,6	н/з	31	28,9
• единичный депрессивный эпизод	2	3,77	2	3,70	н/з	4	3,74
• биполярное аффективное расстройство	6	11,3	1	1,85	н/з	7	6,54
• генерализованное тревожное расстройство	2	3,77	8	14,8	0,049	10	9,35
• расстройство адаптации с тревожным синдромом	1	1,89	2	3,70	н/з	3	2,80
Всего текущих РТДС	45	84,9	45	83,3	н/з	90	84,1
РТДС в анамнезе	47	88,7	47	87,0	н/з	94	87,9
Шизотипическое расстройство	6	11,3	6	11,1	н/з	12	11,2
Деменция	3	5,66	4	7,41	н/з	7	6,5
Умственная отсталость	1	1,89	1	1,85	н/з	2	1,87
Органическое расстройство личности	1	1,89	0	0	н/з	1	0,93
Органическое эмоционально-лабильное расстройство	1	1,89	0	0	н/з	1	0,93
Эпилепсия (вторичная)	8	15,1	7	12,9	н/з	15	14,0

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром; ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; н/з – различия между группами статистически не значимы

имели депрессивное расстройство; тревожное расстройство выявлено только у 13 (12,1%) больных. У 4 (3,7%) пациентов выявлялись смешанные и маниакальные эпизоды.

Ассоциация особенностей психических расстройств с клинико-иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома

У 67 больных были определены аФС/Пт, что позволило оценить у них риск тромбозов по GAPSS: у 13 (19,4%) выявлен низкий риск, у 54 (80,6%) – высокий. Сравнение больных АФС с высоким и низким риском не выявило различий по частоте, тяжести и структуре депрессивных расстройств, однако тревожные расстройства выявлялись лишь у больных с высоким риском тромбозов.

Все больные с шизотипическим расстройством имели высокий риск по GAPSS. Деменция выявлялась лишь у 7 (13,2%) больных, перенесших ОНМК или ПНМК, и не встречалась при отсутствии таких нарушений (n=53; p=0,006). Частота вторичной эпилепсии в этих группах была сопоставима (10 (18,9%) и 5 (9,2%) соответственно; p=0,12). Ассоциаций между перенесенным ОНМК/ПНМК и другими ПР выявлено не было.

Статистически значимых различий по частоте депрессивных расстройств у больных АФС в зависимости от позитивности по аКЛ и их класса не выявлено, однако стоит отметить, что при сравнении пациентов с негативным, низким/умеренным и высоким уровнем аКЛ (определялись по максимальной концентрации IgM и IgG аКЛ; табл. 3) отмечено статистически не значимое

Таблица 3. Иммунологическая характеристика больных антифосфолипидным синдромом

Тип антител	Уровень антител	n	%	Класс антител	Уровень антител	n	%
аФС/Пт	позитивный	55	82,1	IgM	позитивный	31	46,3
					негативный	36	53,7
	негативный	12	17,9	IgG	позитивный	49	73,1
					негативный	18	26,9
анти-β ₂ -ГП1	высокий	55	51,4	IgM	высокий	13	12,1
					низкий/умеренный	11	10,3
					негативный	83	77,6
	низкий/умеренный	16	14,9	IgG	высокий	49	45,8
					низкий/умеренный	20	18,7
	негативный	36	33,6		негативный	38	35,5
аКЛ	высокий	59	55,1	IgM	высокий	16	14,9
					низкий/умеренный	12	11,2
					негативный	78	72,9
	низкий/умеренный	16	14,9	IgG	высокий	54	50,5
					низкий/умеренный	17	15,9
	негативный	32	29,9		негативный	36	33,6

Примечание: аФС/Пт – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; анти-β₂-ГП1 – антитела к β₂-гликопротеину 1; аКЛ – антитела к кардиолипину

повышение частоты большого депрессивного расстройства у больных с низким/умеренным и с высоким уровнем аКЛ по сравнению с негативными по аКЛ пациентами (6 (37,5%) и 6 (18,8%), 6 (37,5%) и 11 (18,6%) соответственно; $p=0,1$). Данная тенденция прослеживалась прежде всего для IgG аКЛ. При их низком/умеренном и высоком уровне большое депрессивное расстройство выявлялось несколько чаще, чем у негативных по аКЛ пациентов (7 (41,2%) и 6 (16,7%), 7 (41,2%) и 10 (18,5%) соответственно; $p=0,06$). Тревожное расстройство при высоком уровне IgG аКЛ встречалось статистически значимо чаще, чем у пациентов, негативных по этим антителам (11 (20,4%) и 2 (5,56%) соответственно; $p=0,04$), и при низком/умеренном уровне IgG аКЛ (11 (20,4%) и 0 (0%) соответственно; $p=0,04$). Шизотипическое расстройство несколько чаще ($p>0,05$) диагностировалось у пациентов с высоким (15,3%) и низким/умеренным (12,5%) уровнем аКЛ по сравнению с больными, у которых данные антитела не выявлялись (3,13%; рис. 1).

Не отмечено статистически значимой связи между частотой большой/малой депрессии и уровнем анти- β_2 ГП1, однако у больных с более высокой концентрацией анти- β_2 ГП1 статистически значимо чаще выявлялись более тяжелые варианты депрессии, согласно шкале MADRS. Легкая депрессия у больных, негативных по анти- β_2 ГП1, определялась чаще, чем у пациентов с их высоким уровнем (7 (19,4%) и 2 (3,6%) соответственно; $p=0,02$); умеренная — при низком/умеренном уровне анти- β_2 ГП1 чаще, чем при высоком (4 (25,0%) и 2 (3,6%) соответственно; $p=0,02$); выраженная — при высоком уровне анти- β_2 ГП1 чаще, чем у негативных по анти- β_2 ГП1 больных (20 (36,4%) и 3 (8,3%)

соответственно; $p=0,002$). При низком/умеренном уровне IgG анти- β_2 ГП1 клинически значимая депрессия по HADS встречалась статистически значимо чаще, чем при их высоком уровне (14 (70,0%) и 9 (20,5%) соответственно; $p=0,002$), и у негативных по этим антителам больных (14 (70,0%) и 9 (25,7%) соответственно; $p=0,002$). Выявлена тенденция к большей частоте тревожных расстройств у больных с высоким уровнем анти- β_2 ГП1, причем у больных с высоким уровнем IgG анти- β_2 ГП1 тревожные расстройства встречались статистически значимо чаще, чем у негативных по этим антителам пациентов (10 (20,4%) и 2 (5,2%) соответственно; $p=0,04$). Шизотипическое расстройство статистически значимо чаще выявлялось у больных с высоким уровнем анти- β_2 ГП1, чем у негативных по анти- β_2 ГП1 (9 (16,4%) и 1 (2,8%) соответственно; $p=0,04$), причем это различие определялось антителами класса IgG (8 (16,3%) и 1 (2,6%) соответственно; $p=0,04$; рис. 2)

Для позитивных по IgM аФс/Пт больных была более характерна легкая выраженность депрессии по MADRS (12 (38,7%) и 5 (13,9%) соответственно; $p=0,02$). В то же время шизотипическое расстройство и эпилепсия выявлялись только у больных, позитивных по аФс/Пт (рис. 3).

Подавляющее большинство ($n=6$ — 85,7%) пациентов с деменцией имели тройную позитивность по аФЛ в анамнезе: 7 (100%) были позитивны по ВА, 6 (85,7%) — по аКЛ и анти- β_2 ГП1; хотя на текущий момент позитивность по аКЛ и анти- β_2 ГП1 сохранялась у 4 (57,1%) из них. При наличии эпилепсии ВА в анамнезе (анализ был проведен у 13 из 15 больных) был обнаружен у 12 (92,3%), а аКЛ — у 14 (93,3%) из 15 больных по сравнению с 10 (66,7%) на текущий момент.



Рис. 1. Ассоциация психических расстройств (по классификации МКБ-10) с текущим уровнем IgM/IgG антител к кардиолипину (аКЛ): * — $p<0,05$

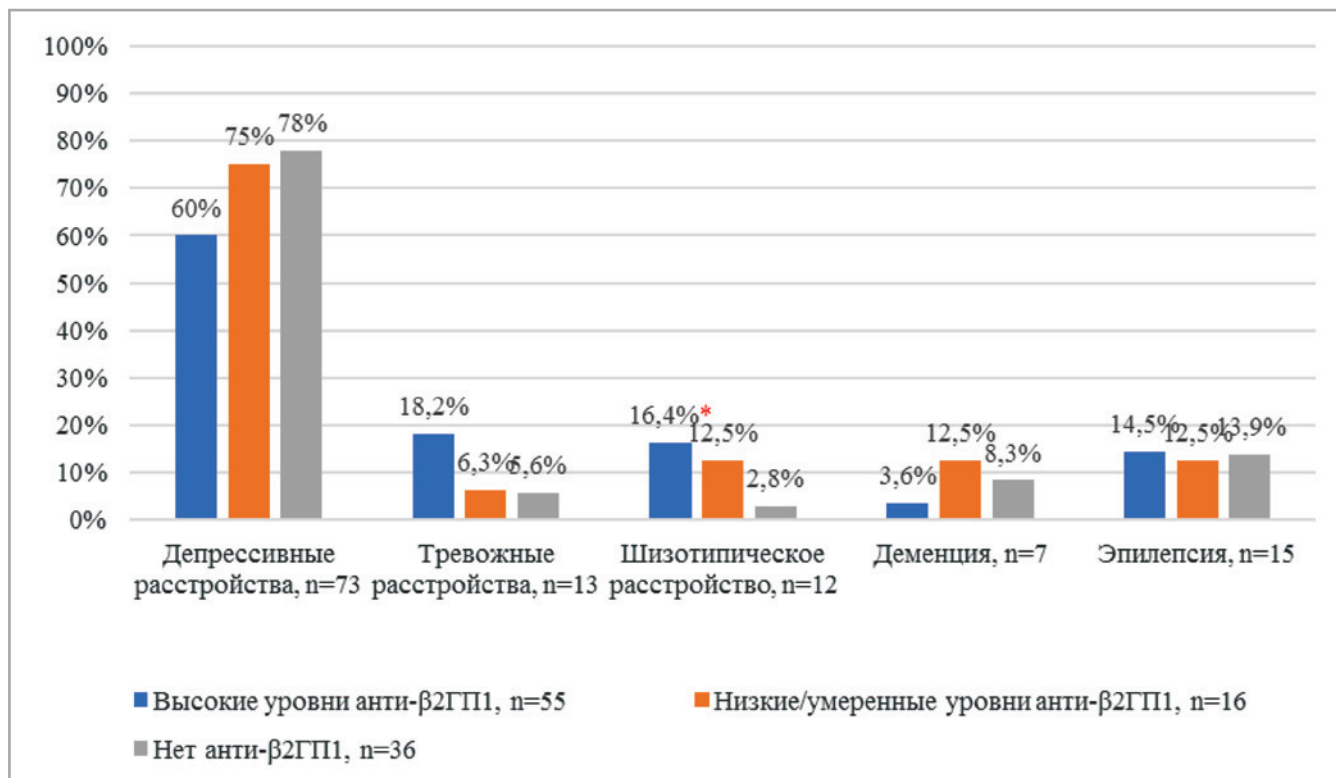


Рис. 2. Ассоциация психических расстройств (по классификации МКБ-10) с текущим уровнем IgM/IgG антител к β₂-гликопротеину 1 (анти-β₂ГП1): * – p<0,05

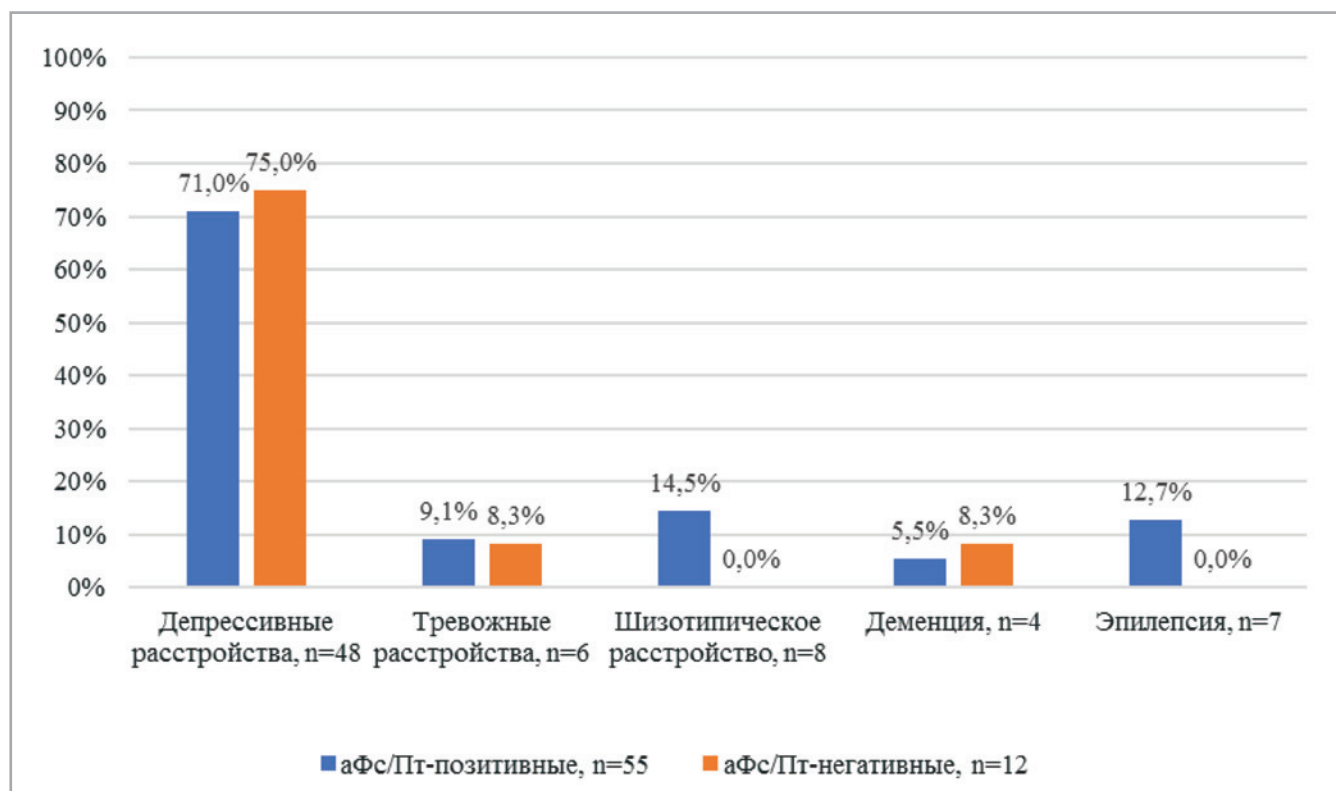


Рис. 3. Ассоциация психических расстройств (по классификации МКБ-10) с текущим уровнем IgM/IgG антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/Пт)

Ассоциация когнитивных нарушений с клиничко-иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома

КН выявлены у большинства больных АФС ($n=102$ — 95,3%), преимущественно легкие ($n=48$ — 47,0%) и умеренные ($n=38$ — 37,2%). В отличие от общей популяции, деменция выявлялась преимущественно у пациентов в возрасте до 65 лет: средний возраст составил $52,8 \pm 7,9$ года (от 42 до 64 лет). У 48 из 97 (49,5%) больных, заполнивших МШКФ, результат оценки соответствовал КН (<26 баллов), а у 29 (29,9%) он был меньше 23 баллов, что свидетельствует о выраженных КН по органическому типу.

При высоком риске тромбозов по GAPSS статистически значимо чаще, чем при низком, выявлялись умеренные КН (21 (38,9%) и 0 (0%) соответственно; $p=0,005$), а также прослеживалась тенденция к более частому выявлению снижения процесса обобщения (31 (57,4%) и 4 (33,3%) соответственно; $p=0,12$); эти пациенты реже набирали пороговый счет по МШКФ (27 (56,3%) и 3 (27,3%) соответственно; $p=0,08$), что в целом свидетельствует о нарушениях мышления по органическому типу. Ассоциации выраженных КН с высоким или низким текущим риском тромбозов по GAPSS выявлено не было.

При наличии в анамнезе ОНМК/ПНМК статистически значимо чаще, чем при их отсутствии, выявлялись выраженные КН (13 (24,5%) и 3 (5,5%) соответственно; $p=0,006$), в частности — органический графический симптомомокомплекс при оценке КН методом «пиктограммы» и с помощью МШКФ (39 (73,6%) и 26 (48,1%) соответственно; $p=0,006$). Эти больные статистически значимо чаще имели пороговое значение счета по МШКФ (29 (59,2%) и 19 (39,6%) соответственно; $p=0,04$) и чаще набирали менее 23 баллов (22 (44,9%) и 7 (14,6%) соответственно; $p=0,001$).

Частота и выраженность КН не зависела от концентрации аКЛ. В то же время снижение процесса обобщения при низком/умеренном уровне IgM анти- β_2 ГП1 выявлялось чаще, чем у негативных по IgM анти- β_2 ГП1 пациентов (9 (81,8%) и 39 (46,9%) соответственно; $p=0,03$). У больных, позитивных по аФс/Пт, отмечалась тенденция к более грубым КН и статистически значимо чаще выявлялись снижение процесса обобщения (33 (60,0%) и 2 (16,7%) соответственно; $p=0,007$), нарушения памяти или внимания (53 (96,4%) и 8 (66,7%) соответственно; $p=0,008$); они реже набирали пороговое значение баллов по МШКФ (29 (59,2%) и 1 (9,0%) соответственно; $p=0,003$), чем негативные по аФс/Пт больные. Вышеописанные изменения ассоциировались с IgG аФс/Пт: больные, позитивные по IgG аФс/Пт, статистически значимо чаще, чем IgG аФс/Пт негативные пациенты, имели умеренные КН (20 (40,8%) и 1 (5,5%); $p=0,004$), снижение процесса обобщения (31 (63,3%) и 4 (22,2%); $p=0,003$), нарушения памяти или внимания (47 (95,9%) и 14 (77,8%); $p=0,04$), набирали меньше порогового значения по МШКФ (27 (62,8%) и 3 (17,6%) соответственно; $p=0,001$).

Различий по частоте и выраженности КН в зависимости от наличия СКВ выявлено не было.

Выраженность КН не ассоциировалась с продолжительностью АФС, но была статистически значимо больше у больных с большей продолжительностью РТДС. Медиана длительности РТДС у пациентов с тяжелыми и легкими

КН составила 456,0 [348,0; 588,0] и 257,9 [90,0; 396,0] мес. соответственно ($p=0,005$), а у больных с тяжелыми и умеренными КН — 456,0 [348,0; 588,0] и 299,8 [96,0; 414,0] мес. соответственно ($p=0,03$). В то же время частота и выраженность КН по органическому типу (согласно МШКФ), в том числе деменции, не ассоциировались с продолжительностью ни АФС, ни РТДС. Счет по МШКФ обратно коррелировал ($R=-0,25$; $p<0,05$) с выраженностью текущей депрессии по MADRS и не был связан с тревогой по HAM-A (при этом КН учитываются как в MADRS, так и в HAM-A в качестве одного из критериев оценки). Тем не менее, у больных с большим депрессивным расстройством отмечалась незначительная тенденция к умеренным КН, а у больных с малым депрессивным расстройством — тенденция к выраженным (эти больные чаще имели счет по МШКФ менее 23 баллов). Вышеуказанное статистическое несоответствие может обуславливаться меньшей частотой выраженных КН по сравнению с легкими и умеренными, а также качественно иным влиянием выраженных КН на РТДС.

Обсуждение

При изучении ПР у пациентов с АФС неврологические и психические проявления обычно объединяются в группу «нейропсихических» без детализации; их диагностика проводится не психиатром, нередко — с помощью опросников; психиатрические диагнозы не соответствуют международной классификации болезней, что определяет низкую выявляемость таких нарушений и плохую сопоставимость результатов различных исследований. Тем не менее, у большинства больных АФС (до 97,1%) наблюдаются РТДС [1, 21], что согласуется с результатами проведенного нами исследования: на момент включения ПР выявлены у подавляющего большинства пациентов (91,6%) с преобладанием РТДС (84,1%). При этом отмечена тенденция к развитию хронических вариантов расстройств настроения различной степени выраженности — дистимии и рекуррентного депрессивного расстройства.

Предполагается, что разрушение мембранных фосфолипидов играет роль в патогенезе различных РТДС и шизофрении [22, 23]. В нашей работе взаимосвязь тяжелых вариантов депрессии с высоким уровнем антифосфолипидных антител подтвердилась не полностью: выявлена статистически значимая ассоциация более тяжелых вариантов депрессии (по MADRS) с более высоким уровнем анти- β_2 ГП1 (при этом умеренная тяжесть депрессии по MADRS и субъективно определяемая депрессия по HADS были более характерны для больных с низким/умеренным содержанием IgG анти- β_2 ГП1). В то же время большое депрессивное расстройство было более характерно для больных с низкой/умеренной концентрацией аКЛ. Все это свидетельствует о том, что аФЛ, вероятно, участвуют в патогенезе депрессивных расстройств, но важен сам факт их наличия, а не уровень. Тревожные же расстройства выявлялись лишь у пациентов с высоким риском тромбозов по GAPSS, высоким уровнем аКЛ и IgG анти- β_2 ГП1. Необходимо обратить внимание на интересный феномен, выявленный нами в данном исследовании: у больных с большим депрессивным расстройством отмечалась тенденция к умеренным КН, а у пациентов с малым депрессивным расстройством — к выраженным КН, в то время как в общей популяции без АФС выраженность

Таблица 4. Причины различных вариантов когнитивных нарушений [30]

Характеристика когнитивных нарушений	Органические	Психогенные
Варианты когнитивных нарушений	Нарушения памяти и внимания	Нарушения памяти и внимания
	Снижение процесса обобщения	Искажение логического мышления
	Заторможенность/ригидность/торпидность мыслительных процессов	Заторможенность/ускорение мыслительных процессов
	Органический графический симптомокомплекс	
ПР, при которых возможно выявление когнитивных нарушений	Умственная отсталость	РТДС
	Деменция	Расстройства шизофренического спектра
	Эпилепсия и др.	
Другие заболевания, при которых возможно выявление когнитивных нарушений	В рамках АФС и при других заболеваниях, сопровождающихся поражением головного мозга	—

Примечание: ПР – психические расстройства; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; АФС – антифосфолипидный синдром

КН, как правило, нарастает по мере увеличения выраженности и длительности депрессии. Такое несоответствие в нашей выборке можно объяснить тем, что более грубые КН по органическому типу отмечались у пациентов с высоким текущим риском тромбозов и у перенесших ОНМК/ПНМК, а именно грубые органические КН обуславливают эмоциональное упрощение и уменьшение глубины переживаний в связи с интеллектуальным снижением, и депрессия у этих людей менее выражена. Известно, что депрессия, связанная с хроническим органическим поражением головного мозга, характеризуется преобладающими симптомами сниженной умственной работоспособности, склонностью к апатии, лабильности настроения, заторможенности мышления и речи, плоскому аффекту, тогда как сниженное настроение, бессонница, анорексия, низкая самооценка, обсессивно-компульсивные симптомы и суицидальные мысли, характерные для классической депрессии, выражены слабо [24].

Что касается больных с шизотипическим расстройством, то, по нашим данным, все они имели высокий риск тромбозов по GAPSS и были позитивны по аФС/Пт; кроме того, шизотипическое расстройство выявлялось чаще у больных с высоким содержанием IgG анти- β_2 ГП1.

Судорожный синдром у пациентов с АФС не всегда сочетается с очаговыми изменениями по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, что предполагает преимущественно аутоантителозависимый механизм их возникновения, сопровождающийся изменениями деполаризации и проницаемости мембран, снижением ГАМК-ответа и связывания с нейромедиаторами, а также микротромботическими изменениями в коре головного мозга [23, 25]. Тем не менее, связь судорожного синдрома и аФЛ является предметом споров в научном сообществе из-за противоречивых результатов [23]. В нашей же работе эпилепсия выявлялась только у позитивных по аФС/Пт больных и не ассоциировалась с другими аФЛ.

Несмотря на скудость данных о ПР при АФС, в литературе широко обсуждается влияние аФЛ на когнитивные функции: так, в исследовании M.W. Jacobson, которое цитируется в литературном обзоре J. Graf [26], у 1/3 пациентов среднего возраста с бессимптомным носительством аФЛ выявлены КН. Выраженность КН при АФС может быть различной, и не всегда речь идет только о «деменции». По данным R. Cervera и соавт. [27], в европейской когорте из 1000 пациентов с ПАФС деменция выявлялась в 2,5% случаев; согласно другим авторам, ее частота при первичном и вторичном АФС достигает 6% [26],

что в целом соответствует полученным нами результатам (6,5%). В литературе не прослеживается связь деменции с позитивностью по каким-либо определенным аФЛ [28]. В нашем исследовании отмечена ассоциация деменции с ранее выявленной тройной позитивностью по аФЛ: 85,7% пациентов с деменцией были позитивны по аКЛ и анти- β_2 ГП1, 100% – по ВА. Умеренные КН были более характерны для больных с высоким риском тромбозов. Снижение процесса обобщения чаще выявлялось у пациентов с низким/умеренным уровнем IgM анти- β_2 ГП1. Наиболее же отчетливо КН были связаны с IgG аФС/Пт: у этих больных отмечалась тенденция к более грубым нарушениям, а также статистически значимое снижение процесса обобщения; они также реже имели значение счета по МШКФ не менее порогового. Остальные проявления КН, вероятно, связаны с ПР, что отражается в выявленной нами взаимосвязи длительности РТДС и тяжести КН. В связи с многообразием проявлений КН не все их можно связать с органическим поражением головного мозга в рамках АФС (табл. 4). Кроме того, определение лишь изолированных КН (например, нарушений памяти или внимания, указанных в DIAPS в качестве критериев оценки) не имеет диагностического значения, в связи с чем необходимо комплексное патопсихологическое и клиничко-психологическое обследование. Например, по нашим данным, счет по МШКФ (оценивающей в том числе нарушения памяти и внимания, а также «абстрактное мышление», включая снижение процесса обобщения, и искажение логического мышления) обратно коррелировал с выраженностью текущей депрессии по MADRS и не был связан с тревогой по HAM-A, что объясняется феноменом псевдодеменции при депрессивных расстройствах [29].

Таким образом, проведенное исследование выявило высокую частоту ПР у больных АФС и ассоциацию депрессивных расстройств с высоким уровнем анти- β_2 ГП1 и низким/умеренным содержанием аКЛ; тревожных расстройств – с высоким риском тромбозов по GAPSS, высокой концентрацией аКЛ и IgG анти- β_2 ГП1; шизотипического расстройства – с высоким риском тромбозов и позитивностью по аФС/Пт безотносительно к классу, а также с высоким уровнем IgG анти- β_2 ГП1; эпилепсии – с позитивностью по аФС/Пт безотносительно к классу. Выявленные у подавляющего большинства больных АФС КН ассоциировались с высоким риском тромбозов, позитивностью по IgG аФС/Пт, а также с перенесенными ОНМК/ПНМК и продолжительностью коморбидных РТДС.

Учитывая широкую распространенность ПР и КН у больных АФС, необходимы их своевременная диагностика и терапия с целью улучшения прогноза заболевания и качества жизни, связанного со здоровьем. Изучение ПР у больных АФС представляет собой чрезвычайно актуальную трансдисциплинарную задачу, а разработка и внедрение новых эффективных методов диагностики и лечения ПР у больных АФС с внедрением партнерской модели помощи (то есть совместного ведения пациентов ревматологами, психиатрами и медицинскими психологами) является перспективным научно-практическим направлением будущих исследований.

Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы № 122040400027-8, утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

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. Sadetski M, Tourinho Moretto ML, Correia de Araujo RP, de Carvalho JF. Frequency of psychological alterations in primary antiphospholipid syndrome: Preliminary study. *Lupus*. 2018;27(5):837-840. doi: 10.1177/0961203317751063
2. Борисова АБ, Вельтишев ДЮ, Лисицына ТА, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, и др. Особенности расстройств тревожно-депрессивного спектра и стрессовых факторов у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3):65-71. [Borisova AB, Veltishchev DYU, Lisitsyna TA, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, et al. Anxiety-depressive disorders and stress factors in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(3):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202212203165
3. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Лила АМ Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме. *Современная ревматология*. 2021;15(4):101-106. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):101-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-101-106
4. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus*. 2015;24(9):927-934. doi: 10.1177/0961203315576858
5. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, Gade A, Kessing LV. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Neuropsychology*. 2012;26(5):642-651. doi: 10.1037/a0029301
6. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43(10):2017-2026. doi: 10.1017/S0033291712002085
7. 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
8. Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-2082. doi: 10.1136/ard.2010.130476
9. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
10. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Лила АМ, и др. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):546-553. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, et al. Global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):546-553 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-546-553
11. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Самаркина ЕЮ, и др. Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. *Современная ревматология*. 2023;17(1):31-37. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Samarkina EYu, et al. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):31-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-31-37
12. Какорина ЕП, Максимова МВ, Мишнев ОД. Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины: методические рекомендации. М.:2012. [Kakorina EP, Maksimova MV, Mishnev OD. Use of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth edition (ICD-10) in the practice of domestic medicine: Clinical guidelines. Moscow; 2012 (In Russ.)].
13. de Almeida Macêdo E, Appenzeller S, Lavras Costalat LT. Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) performance for the diagnosis of anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):1999-2004. doi: 10.1007/s00296-017-3819-x
14. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
15. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
16. Логинова СВ, Рубинштейн СЯ. О применении метода "Пиктограмм" для экспериментального исследования мышления психических больных. М.:1972. [Loginova SV, Rubinstein SYa. On the application of the "Pictogram" method for the experimental study of thinking in mentally ill patients. Moscow;1972 (In Russ.)].
17. Зейгарник БВ. Нарушения мышления у психически больных. М.:1958. [Zeigarnik BV. Thinking disorders in mentally ill patients. Moscow;1958 (In Russ.)].
18. Зейгарник БВ. Патология мышления. М.:1962. [Zeigarnik BV. Pathology of thinking. Moscow;1962 (In Russ.)].
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; fifth edition. 2013.

21. Gris JC, Cyprien F, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with positive screening for common mental disorders in women with previous pregnancy loss. The NOHA-PSY observational study. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(1):51-63. doi: 10.1080/15622975.2017.1333146
22. Rege S, Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies as biomarkers in psychiatry: Review of psychiatric manifestations in antiphospholipid syndrome. *Transl Dev Psychiatry*. 2015;3(1):25452. doi: 10.3402/tdp.v3.25452
23. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(9):1404-1414. doi: 10.1177/0961203318776110
24. Miyoshi K. Depression associated with physical illness. *J Japan Med Assoc*. 2001;44(6): 79-282.
25. Xourgia E, Tektonidou MG. Management of non-criteria manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(9):51. doi: 10.1007/s11926-020-00935-2
26. Graf J. Central nervous system manifestations of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):547-560. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.004
27. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
28. Hassan F, Naffaa ME, Saab A, Putterman C. Cognitive impairment in anti-phospholipid syndrome and anti-phospholipid antibody carriers. *Brain Sci*. 2022;12(2):222. doi: 10.3390/brainsci12020222
29. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: Recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1249-1258. doi: 10.2147/NDT.S199746
30. Зейгарник БВ. Патология мышления. М.:Ленанд;2023. [Zeygarnik BV. Pathology of thinking. Moscow:Lenand;2023 (In Russ.)].

Борисова А.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-0268>
Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>
Вельтищев Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>
Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Серавина О.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-4637>
Ковалевская О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4337>
Чельдиева Ф.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>
Абрамкин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>
Зелтынь А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3913-8395>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Связь цитокинового профиля и антител к посттрансляционным модификациям белков у пациентов с ревматоидным артритом (предварительные данные)

Д.А. Дибров¹, А.С. Авдеева¹, М.Е. Диатроптов¹, В.В. Рыбакова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты:
Дибров Данил
Алексеевич,
dibrov995@gmail.com
Contacts: Danil Dibrov,
dibrov995@gmail.com

Поступила 12.01.2024
Принята 04.03.2024

Цель исследования — изучить связь уровня цитокинов и значений антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к карбамилированным белкам (анти-Карб) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование были включены 106 пациентов с достоверным диагнозом ревматоидного артрита. Определение анти-Карб и АЦЦП проводилось методом иммуноферментного анализа. Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP.

Результаты. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от значений АЦЦП и анти-Карб. При сравнении иммунологических подгрупп у АЦЦП(+) пациентов отмечены более высокие концентрации интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, основного фактора роста фибробластов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (КСФ), гранулоцитарно-макрофагального КСФ, интерферона γ (ИФН-γ), ИФН-γ-индуцируемого белка, моноцитарного хемотаксического белка 1, макрофагального белка воспаления 1α (МБВ-1α), тромбоцитарного фактора роста bb, фактора некроза опухоли α и васкулоэндотелиального фактора роста. У АЦЦП(−) пациентов были выше значения ИЛ-5, ИЛ-9, эотаксина, МБВ-1β и RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted). В подгруппе АЦЦП(−) пациентов выявлена обратная корреляция между ИЛ-5 и суммарным счетом Шарпа, между ИЛ-9 и DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка). У анти-Карб(−) пациентов (n=73) зафиксированы более высокие значения ИЛ-17.

Выводы. Для РА как гетерогенного заболевания характерно наличие различных клинико-иммунологических субтипов, выделение которых может иметь важное значение для совершенствования персонализированной терапии.

Ключевые слова: цитокины, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, АЦЦП, антитела к карбамилированным белкам, анти-Карб, ревматоидный артрит

Для цитирования: Дибров ДА, Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Рыбакова ВВ, Насонов ЕЛ. Связь цитокинового профиля и антител к посттрансляционным модификациям белков у пациентов с ревматоидным артритом (предварительные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):186–191.

RELATION OF CYTOKINE PROFILE AND ANTIBODY VALUES TO POST-TRANSLATIONAL PROTEIN MODIFICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (PRELIMINARY DATA)

Danil A. Dibrov¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Mikhail E. Diatroptov¹, Valeriya V. Rybakova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim of the study was to investigate the relationship between cytokine levels and values of antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and antibodies to carbamylated proteins (anti-CarP) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 106 patients with a reliable diagnosis of rheumatoid arthritis were included in the study. Determination of anti-CarP and anti-CCP was performed by enzyme immunoassay. Patients were divided into subgroups depending on the values of anti-CCP and anti-CarP. The concentration of 27 cytokines in serum was determined using multiplex xMAP technology.

Results and discussion. When comparing immunological subgroups, anti-CCP(+) patients had higher concentrations of interleukin (IL) 1β, IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, fibroblast growth factor, granulocyte colony-stimulating factor (CSF), granulocyte-macrophage CSF, interferon (IFN) γ, IFNγ-induced protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein 1α (MIP-1α), transforming growth factor bb, tumor necrosis factor α and vascular endothelial growth factor. IL-5, IL-9, eotaxin, MIP-1β and RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) values were higher in anti-CCP(−) patients. In the subgroup of anti-CCP(−) patients, an inverse correlation was found between IL-5 and total Sharpe score, between IL-9 and DAS28-CRP (Disease Activity Score with C-reactive protein calculation). In anti-CarP(−) patients (n=73) higher values of IL-17 were recorded.

Conclusion. Our data support the concept of RA heterogeneity, characterised by the existence of different clinical and immunological subtypes, which may have implications for improving personalised therapy.

Key words: cytokines, antibodies to cyclic citrullinated peptide, anti-CCP, antibodies to carbamylated proteins, anti-CarP, rheumatoid arthritis

For citation: Dibrov DA, Avdeeva AS, Diatroptov ME, Rybakova VV, Nasonov EL. Relation of cytokine profile and antibody values to post-translational protein modifications in patients with rheumatoid arthritis (preliminary data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):186–191 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-186-191

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. В настоящее время РА рассматривается как синдром, характеризующийся клинической и патогенетической гетерогенностью, связанной с многообразием механизмов патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, определяющих вариabельность течения, исходы воспалительного процесса и эффективность противовоспалительной терапии [2–4]. Важной характеристикой иммунопатологии РА является нарушение регуляции синтеза цитокинов, что приводит к развитию самоподдерживающегося воспалительного процесса в синовиальной ткани [5]. Важность изучения цитокинов при РА связана с применением широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на ингибирование определенных цитокинов [6, 7]. Выделение иммунологических подтипов РА, основанных на оценке эффективности ГИБП в сочетании с анализом биомаркеров воспаления [4], создает предпосылки для изучения особенностей патологического процесса и оптимизации терапии в «тераностической» классификации ИВРЗ [8].

Цель исследования — изучить связь уровня цитокинов и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и к карбамилированным белкам (анти-Карб) у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы

В исследование включено 106 пациентов с достоверным диагнозом ревматоидного артрита по критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2010 г. [9] и 30 здоровых людей в качестве группы контроля. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 22 от 02.12.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Среди пациентов преобладали женщины (83%) среднего возраста с длительностью заболевания 48 [24; 96] месяцев; у большинства больных была умеренная и высокая активность заболевания.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли стандартным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя, за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (AxisShield, Великобритания: верхняя граница нормы — 5,0 Ед/мл; Orgentec, Германия: верхняя граница нормы — 20,0 Ед/мл). Определение анти-Карб проводилось методом иммуноферментного анализа (BlueGene Biotech, Китай). Верхняя граница нормы анти-Карб была установлена по 95-му процентилю значений здорового контроля и составила 143,46 нг/мл.

Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови, включая интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов (ФРФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон γ (ИФН- γ), ИФН- γ -индуцируемый белок (ИП-10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (МХБ-1), макрофагальный белок воспаления (МБВ) 1 α и 1 β , трансформирующий фактор роста (ТФР), RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIORAD, США). Активность ревматоидного артрита оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристики	Пациенты (n=106)
Пол: женщины/мужчины, n (%)	88 (83%) / 18 (17%)
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	54 [44; 62]
Длительность заболевания (месяцы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	48 [24; 96]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	12 [2,2; 38,25]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й процентиля]	23,5 [14; 56]
DAS28-CO3, M $\pm$ σ	5,28 $\pm$ 1,31
DAS28-СРБ, M $\pm$ σ	4,98 $\pm$ 1,15
Внесуставные проявления, n (%)	37 (34,9%)
РФ-позитивные, n (%)	58 (54,7%)
АЦЦП-позитивные, n (%)	59 (55,7%)
Анти-Карб-позитивные, n (%)	33 (31,1%)
Рентгенологическая стадия: I/II/III/IV, n (%)	15 (15,4%) / 46 (46,9%) / 21 (21,4%) / 16 (16,3%)

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; DAS28 — Disease Activity Score 28; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; анти-Карб — антитела к карбамилированным белкам

Score 28) [10]. Оценка рентгенологических изменений суставов кистей и стоп проводилась по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При статистической обработке данных количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического (М), стандартного отклонения (d), медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности) и непарный t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального,

использовался U-тест Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с РА было выявлено статистически значимое увеличение концентрации ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, МБВ-1 β и ФНО- α в сравнении с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях). При анализе подгрупп пациентов в зависимости от позитивности по АЦЦП и анти-Карб не выявлено статистически значимых отличий по возрасту, продолжительности и активности заболевания, а также по значениям СРБ и СОЭ.

Данные, касающиеся уровня цитокинов в зависимости от обнаружения АЦЦП, представлены в таблице 2. У АЦЦП(+) пациентов обнаружены более высокие

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у позитивных и негативных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду пациентов с ревматоидным артритом

Цитокины (пг/мл), Me [25-й; 75-й процентиля]	АЦЦП(+) (n=60)	АЦЦП(-) (n=46)	p
Провоспалительные			
ИЛ-1 β	6,99 [3,99; 30,33]	1,95 [1,05; 3,25]	<0,001*
ИЛ-6	93,31 [42,07; 378,7]	5,7 [2,9; 9,8]	<0,001*
ИЛ-15	13,04 [1,83; 97,2]	0,01 [0,01; 0,01]	<0,001*
ФНО- α	167,31 [56,62; 685,2]	44,38 [29,48; 58,94]	<0,001*
МБВ-1 α	10,1 [7,04; 21,62]	0,29 [0,01; 1,35]	<0,001*
МБВ-1 β	117,8 [82,23; 174,43]	282,7 [129,78; 324,14]	<0,001*
Антивоспалительные			
ИЛ-1Ra	418,32 [237,52; 2000,03]	61 [38; 138]	<0,001*
ИЛ-10	41,93 [14,43; 247,46]	6,9 [2,9; 8,9]	<0,001*
ИЛ-13	20,97 [5,75; 75,43]	4,82 [3,39; 8,04]	<0,001*
Th1			
ИФН- γ	454,8 [170,61; 3841,1]	1,18 [0,28; 3,53]	<0,001*
ИЛ-2	19,21 [0,96; 110,77]	0,001 [0,001; 0,15]	<0,001*
ИЛ-12	57,42 [26,91; 193,78]	0,01 [0,01; 0,01]	<0,001*
Th2			
ИЛ-4	6,77 [3,74; 21,62]	6,1 [5,2; 7,95]	0,258
ИЛ-5	5,64 [3,61; 24,45]	195 [115; 340]	<0,001*
ИЛ-9	101,55 [46,7; 284,09]	1549,3 [1144,3; 1844,3]	<0,001*
Эотаксин	102,42 [19,39; 585,69]	127,66 [84,6; 171,76]	0,001*
Th17			
ИЛ-17	60,27 [11,24; 98,1]	12,33 [6,33; 18,33]	<0,001*
Колонистимулирующие факторы			
ИЛ-7	26 [8,23; 111,39]	76 [20; 108]	0,243
Г-КСФ	72,25 [9,22; 130,55]	3,4 [0,6; 8,4]	<0,001*
ГМ-КСФ	99,64 [10,48; 307,82]	5,75 [3,75; 7,5]	<0,001*
Стромальные и ангиогенные факторы			
Основной ФРФ	41,9 [19,12; 69,6]	28,23 [21,07; 33,41]	0,003*
ВЭФР	182,8 [89,13; 686,91]	0,01 [0,01; 0,01]	<0,001*
ТФРbb	6224,72 [3747,8; 11741,97]	1600,54 [1182,34; 2323,01]	<0,001*
Хемокины			
ИЛ-8	34,35 [22,14; 49,07]	5,34 [3,38; 11,05]	<0,001*
ИП-10	3036,69 [1499,33; 10911,17]	453,78 [297,3; 858,58]	<0,001*
МХБ-1	98,31 [48,26; 247,78]	24,6 [19,39; 35,49]	<0,001*
RANTES	1814,09 [788,19; 8299,67]	14277,8 [10888,8; 16373,3]	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; МБВ – макрофагальный белок воспаления; Th – Т-хелперы; ИФН- γ – интерферон γ ; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФРФ – основной фактор роста фибробластов; ВЭФР – васкулоэндотелиальный фактор роста; ТФР – трансформирующий фактор роста; ИП-10 – интерферон- γ -индуцибельный белок; МХБ-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1; RANTES – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted)

Таблица 3. Корреляционная взаимосвязь уровня цитокинов с клиническими и рентгенологическими показателями в подгруппе позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду пациентов с ревматоидным артритом

Показатели	ИЛ-6		ИЛ-15		ИЛ-17		ИЛ-2		ИЛ-12	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
DAS28-COЭ	0,214	0,103	0,206	0,117	0,254	0,052	0,289	0,027*	0,242	0,064
DAS28-СРБ	0,285	0,042*	0,2	0,16	0,313	0,025*	0,286	0,042*	0,23	0,105
Счет эрозий	0,248	0,068	0,315	0,019*	0,2	0,142	0,285	0,035*	0,271	0,045*
Счет сужений	0,149	0,278	0,271	0,046*	0,146	0,289	0,247	0,07	0,23	0,092
Суммарный счет Шарпа	0,222	0,104	0,325	0,018*	0,193	0,159	0,295	0,029*	0,278	0,04*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; COЭ – скорость оседания эритроцитов

концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, основного ФРФ, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН- γ , ИЛ-10, МХБ-1, МБВ-1 α , ТФР β , ФНО- α и ВЭФР, а у АЦЦП(–) пациентов – ИЛ-5, ИЛ-9, эотаксина, МБВ-1 β и RANTES.

В подгруппе АЦЦП(+) пациентов выявлена позитивная корреляция между концентрацией ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17 и DAS28 и ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15 и деструкцией суставов по данным рентгенологического исследования (табл. 3).

В подгруппе АЦЦП(–) пациентов выявлена обратная корреляция между ИЛ-5 и суммарным счетом Шарпа ($r = -0,381$; $p = 0,022$), счетом эрозий ($r = -0,351$; $p = 0,036$) и счетом сужений ($r = -0,377$; $p = 0,023$), а также обратная корреляция между ИЛ-9 и DAS28-СРБ ($r = -0,337$; $p = 0,044$).

При сравнении уровня цитокинов на основании серологического статуса по анти-Карб для большей части цитокинов не выявлено статистически значимых отличий. Однако у пациентов с отрицательными результатами определения анти-Карб ($n = 73$) по сравнению с анти-Карб

позитивными ($n = 33$) отмечены статистически значимо более высокие значения ИЛ-17 – 19,85 [11,67; 77,19] против 9,33 [4,33; 57,72] соответственно ($p = 0,011$) (рис. 1), тенденция к более высоким значениям эотаксина – 175,72 [109,52; 423,17] против 123,16 [55,96; 245,84] ($p = 0,074$) и RANTES – 10618,05 [6930,8; 14608,8] против 8964,47 [730,79; 12592,3] ($p = 0,059$). В группе пациентов, отрицательных по анти-Карб, отмечена прямая корреляция между уровнями ИЛ-17 и IgM РФ ($r = 0,465$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Синтез цитокинов при РА характеризуется выраженной гетерогенностью и ассоциируется с клинико-иммунологическими субтипами и стадией РА [5, 11, 12]. В целом концентрация цитокинов у АЦЦП-позитивных пациентов с РА была выше, чем у АЦЦП-негативных, что соответствует материалам других авторов [13–20]. По данным Z. Reyes-Castillo и соавт. [13], отмечена корреляция ИЛ-10, ИЛ-6,

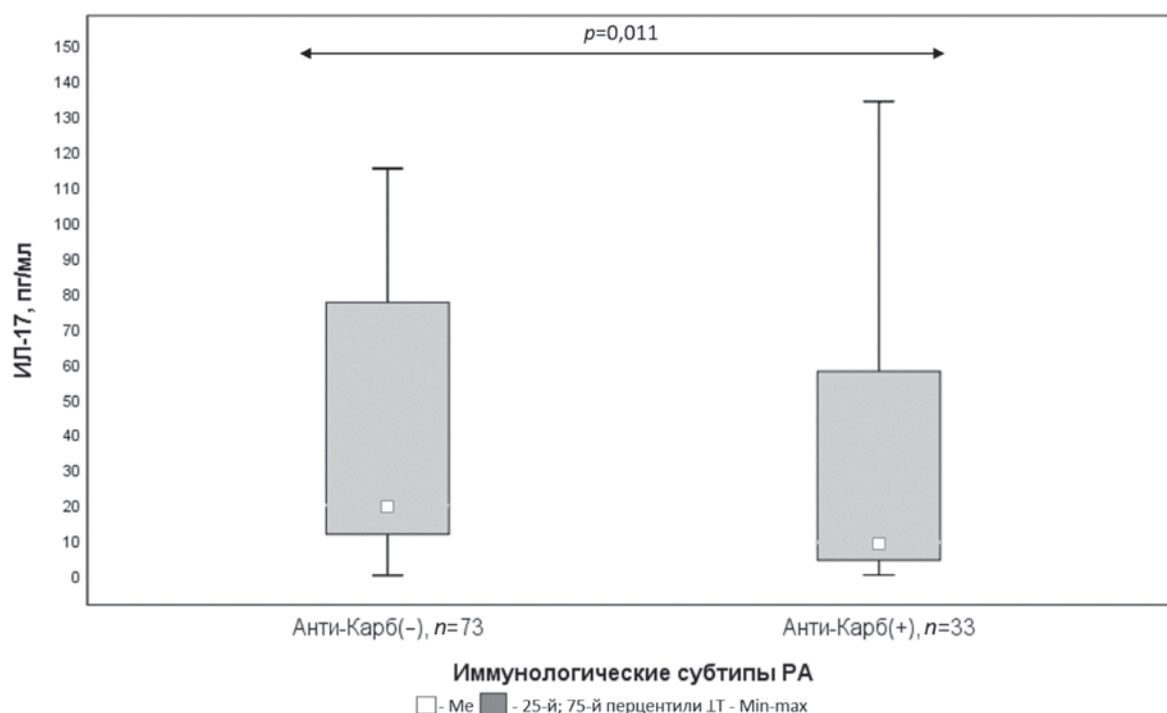


Рис. 1. Сравнение уровня интерлейкина 17 (ИЛ-17) в зависимости от иммунологических субтипов ревматоидного артрита (РА) по антителам к карбамилированным белкам (анти-Карб); Me – медиана

ИЛ-4, ИЛ-1 β и ФНО- α с АЦЦП и антителам к цитруллинированному виментину. W. Huebner и соавт. [17] в зависимости от уровня цитокинов выделили высокий и низкий кластеры, первый из которых ассоциировался с увеличением титров IgM РФ (285 МЕ/мл) и АЦЦП (472,2 Ед/мл) по сравнению со вторым (IgM РФ – 32,1 МЕ/мл; АЦЦП – 28,0 Ед/мл) ($p < 0,05$). В исследовании А.А. Новикова и соавт. [18] отмечена корреляция между ИЛ-1 β , ИЛ-1РА, ИЛ-9, ИЛ-15, Г-КСФ, ГМ-КСФ с АЦЦП. По данным Н. Kokkonen и соавт. [19], у 50 из 86 пациентов обнаружено увеличение концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-1РА, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-12, ИЛ-4, эотоксин, ИЛ-10, ИЛ-7, ГМ-КСФ и Г-КСФ) и хемокинов (МХБ-1 и МВБ-1 α) в среднем за 3,3 года до появления клинических признаков РА.

По нашим данным, у АЦЦП-позитивных пациентов с РА отмечена корреляция между увеличением концентрации Th1-цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12) с активностью заболевания и эрозивными изменениями в суставах. Эти данные подтверждают связь между гиперпродукцией цитокинов, АЦЦП и прогрессированием РА [11]. В то же время у пациентов с АЦЦП-негативным РА отмечены другие закономерности, а именно повышение концентрации ИЛ-5, ИЛ-9, эотаксина, МВБ-1 β и RANTES и негативная корреляция между ИЛ-5 и суммарным счетом Шарпа и между ИЛ-9 и DAS28-СРБ. Это позволяет обсуждать роль эозинофилов в разрешении воспаления при РА. По данным Z. Chen и соавт. [21], ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и эотаксин стимулирует миграцию эозинофилов в кровоток и ткани, где они могут подавлять воспаление за счет поляризации макрофагов в направлении М-2 фенотипа [22].

Представляют интерес данные об увеличении концентрации ИЛ-17 у пациентов, негативных по анти-Карб, что привлекает внимание к роли этого цитокина в иммунопатогенезе РА [23]. По данным клинических исследований, моноклональные антитела к ИЛ-17 проявляют

умеренную эффективность в терапии РА [23]. Высказано предположение о существовании ИЛ-17-зависимого подтипа РА [23–25], патогенетические механизмы которого, как и при спондилоартритах (СпА) и псориатическом артрите (ПсА), ассоциируются с Th17-типом иммунного ответа [26]. При ПсА, который в подавляющем большинстве случаев серонегативен по РФ и АЦЦП, отмечено увеличение концентрации Th17-цитокинов – ИЛ-17 и ИЛ-23, а также ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ и ФНО- α , в то время как при РА – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-22, ИЛ-33, ФНО- α , эотоксина и CXCL13 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 13) [27].

Таким образом, наши данные, касающиеся изучения уровня цитокинов и аутоантител, подтверждают концепцию о гетерогенности РА, характеризующейся существованием спектра клинко-иммунологически субтипов, что может иметь значение для совершенствования персонализированной терапии, в том числе Th17-субтипа, для лечения которого может быть показано применение моноклональных антител, блокирующих ИЛ-17 [28, 29].

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования государственного задания по теме «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (номер государственного задания № 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клинко-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):276–291. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: Focus on the seronegative subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61(3):276–291 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med*. 2023;388(6):529–542. doi: 10.1056/NEJMra2103726
- McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115–1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – Shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63–68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
- 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
- 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
- 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
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birmingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. doi: 10.1002/art.27584
- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–48. doi: 10.1002/art.1780380107
- Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922
- Новиков АА, Александрова ЕН, Диатропова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):71–82.

- [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420
13. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, et al. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: Associations with cytokine profiles, clinical and genetic features. *Clin Exp Immunol*. 2015;182(2):119-131. doi: 10.1111/cei.12677
 14. Reyes-Pérez IV, Sánchez-Hernández PE, Muñoz-Valle JF, Martínez-Bonilla GE, García-Iglesias T, González-Díaz V, et al. Cytokines (IL-15, IL-21, and IFN- γ) in rheumatoid arthritis: Association with positivity to autoantibodies (RF, anti-CCP, anti-MCV, and anti-PADI4) and clinical activity. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):3061-3071. doi: 10.1007/s10067-019-04681-4
 15. Meyer PW, Hodgkinson B, Ally M, Musenge E, Wade AA, Fickel H, et al. Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:158514. doi: 10.1155/2010/158514
 16. Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, Frank MB, Dozmorov I, Tang Y, et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2336-2246.
 17. Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, Kidd BA, Drijfhout JW, Fries JF, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: Anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):712-719. doi: 10.1136/ard.2006.054924
 18. Новиков АА, Александрова ЕН, Лукина ГВ. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(5):393-399. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Lukina GV. Serum cytokine profile in early and established rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):393-399 (In Russ.)). doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-058
 19. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):383-391. doi: 10.1002/art.27186
 20. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296
 21. Chen Z, Andreev D, Oeser K, Krljanac B, Hueber A, Kleyer A, et al. Th2 and eosinophil responses suppress inflammatory arthritis. *Nat Commun*. 2016;7:11596. doi: 10.1038/ncomms11596
 22. Pan Q, Walls AF, Pan Q. Editorial: Th2-associated immunity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:975553. doi: 10.3389/fimmu.2022.975553
 23. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Усачева ЮВ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):165-180. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, Dubinina TV, Usacheva JV. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):165-180 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2023-165-180
 24. van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, Aarass S, Tang MW, Ramwadhoebe TH, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: Possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):426. doi: 10.1186/s13075-014-0426-z
 25. Mease PJ, Bhutani MK, Hass S, Yi E, Hur P, Kim N. Comparison of clinical manifestations in rheumatoid arthritis vs. spondyloarthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):331-378. doi: 10.1007/s40744-021-00407-8
 26. Robert M, Miossec P. IL-17 in rheumatoid arthritis and precision medicine: From synovitis expression to circulating bioactive levels. *Front Med (Lausanne)*. 2019;5:364. doi: 10.3389/fmed.2018.00364
 27. Gremese E, Tolusso B, Bruno D, Perniola S, Ferraccioli G, Alivernini S. The forgotten key players in rheumatoid arthritis: IL-8 and IL-17 – Unmet needs and therapeutic perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:956127. doi: 10.3389/fmed.2023.956127
 28. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000656. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000656
 29. McDonald S, Reed R, Baricevic-Jones I, Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate, Ling S, Plant D, et al. Can serum interleukin-17 and interleukin-10 levels predict response to biologic treatments in patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1872-1873. doi: 10.1093/rheumatology/kez147

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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

Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Рыбакова В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

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

Метотрексат и иммуногенность вакцин у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Б.С. Белов¹, Н.В. Муравьева¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты:

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

Поступила 10.01.2024
Принята 04.03.2024

В настоящее время метотрексат (МТ) остается одним из наиболее часто применяемых в ревматологии иммуносупрессивных препаратов, однако его влияние на иммуногенность вакцин до недавнего времени изучалось лишь в ограниченной степени, что привело к отсутствию четких рекомендаций по применению МТ во время вакцинации. Значительный прогресс был достигнут во время пандемии COVID-19 благодаря динамичному развитию исследований вакцин, в том числе у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. В обзоре представлены данные о влиянии МТ на иммуногенность вакцин против гриппа, пневмококка, опоясывающего герпеса, столбняка/дифтерии/коклюша, желтой лихорадки и COVID-19 (включая гуморальный и клеточный ответы) у ревматологических больных. Продемонстрирована необходимость соблюдения определенных временных интервалов при проведении вакцинации в случае использования МТ. Представлены потенциальные механизмы, посредством которых МТ оказывает влияние на иммуногенность вакцин. Подчеркивается важность дальнейших клинических исследований с целью оценки воздействия терапии МТ на вакцинальный ответ и отработки методик его оптимизации.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, грипп, пневмококковая инфекция, опоясывающий герпес, желтая лихорадка, COVID-19, вакцинация, клинические рекомендации

Для цитирования: Белов БС, Муравьева НВ, Насонов ЕЛ. Метотрексат и иммуногенность вакцин у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):192–202.

METHOTREXATE AND IMMUNOGENICITY OF VACCINES IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Boris S. Belov¹, Natalia V. Muravyeva¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Currently, methotrexate (MT) remains one of the immunosuppressive drugs most commonly used in rheumatology. However, its effect on the immunogenicity of vaccines has until recently been studied only to a limited extent, which has led to the lack of clear recommendations for the use of MT during vaccination. Significant progress was made during the COVID-19 pandemic due to the dynamic development of vaccine research, including in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases. The review presents data on the effect of MT on the immunogenicity of vaccines against influenza, pneumococcus, herpes zoster, tetanus/diphtheria/pertussis, yellow fever and COVID-19 (including humoral and cellular responses) in rheumatological patients. The necessity of observing certain time intervals during vaccination in the case of MT use has been demonstrated. The potential mechanisms by which MT influences the immunogenicity of vaccines are presented. The importance of further clinical studies is emphasized in order to assess the effect of MT therapy on the vaccine response and to develop methods for its optimization

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, influenza, pneumococcal infection, herpes zoster, yellow fever, COVID-19, vaccination, clinical recommendations

For citation: Belov BS, Muravyeva NV, Nasonov EL. Methotrexate and immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):192–202 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-192-202

Введение

На сегодняшний день метотрексат (МТ) является одним из наиболее часто применяемых в ревматологии препаратов. МТ рассматривается как основной компонент «первой линии» лечения активного ревматоидного артрита (РА) и как «якорный» препарат при проведении комбинированной терапии с другими стандартными (с) или таргетными (т) базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также с глюкокортикоидами (ГК). МТ представляет собой основу лечения других воспалительных заболеваний суставов, включая псориатический артрит и полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит, а также

используется в лечении ряда системных воспалительных ревматических заболеваний.

Широкое применение МТ в ревматологии и дерматологии послужило пусковым моментом для изучения его влияния на иммуногенность различных вакцин, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции. Но до недавнего времени имевшиеся научные данные не позволяли дать однозначные рекомендации относительно применения препарата в период вакцинации. В частности, в руководстве Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) от 2019 г. было заявлено, что «...временное прекращение приема МТ повышает иммуногенность сезонной вакцинации против гриппа...

Однако в настоящее время не рекомендуется прекращать прием МТ до или после вакцинации против гриппа» [1].

Вызов, брошенный современной медицине пандемией COVID-19, побудил научный мир к проведению многочисленных исследований, посвященных влиянию иммуносупрессивных препаратов на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинопрофилактики, направленной против SARS-CoV-2 и других наиболее значимых инфекций, в том числе у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). В настоящем обзоре проанализированы результаты работ, посвященных влиянию МТ на иммуногенность отдельных вакцин у взрослых пациентов с ИВРЗ.

При подготовке обзора авторами проведен исчерпывающий поиск литературы (преимущественно англоязычной) в базах данных MEDLINE (через PubMed) по следующим ключевым словам: «methotrexate/rheumatic diseases AND vaccines», «methotrexate/rheumatic diseases/vaccines AND immunogenicity», «methotrexate/rheumatic diseases/vaccines AND humoral/cellular response». Также были рассмотрены материалы двух крупных ежегодных международных ревматологических форумов, проводимых под эгидой EULAR и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). Для дальнейшего анализа было отобрано 129 источников, имеющих отношение к данной проблеме.

Грипп

В исследовании, выполненном в Нидерландах, заболеваемость гриппом и гриппоподобными заболеваниями среди больных РА была в 2 раза выше популяционной [2]. По данным шведского общенационального регистра, у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов риски госпитализации и летального исхода, обусловленные гриппозной инфекцией, более чем на 40% превышают таковые в популяции [3]. Риск развития связанных с гриппом осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда), возникающих в течение 30 дней после постановки диагноза гриппа, у больных РА нарастает в 2,75 раза [4].

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у больных с различными ИВРЗ, в том числе получающих терапию БПВП и ГИБП. В таблице 1 представлены данные о влиянии МТ на иммуногенность гриппозных вакцин, применяемых при ИВРЗ.

Как видно из таблицы 1, в большинстве работ МТ снижал иммуногенность вакцины против гриппа. Для изучения потенциальных преимуществ краткосрочной приостановки приема МТ в период вакцинации J.K. Park и соавт. [16] провели два рандомизированных клинических исследования (РКИ). В первом РКИ 199 пациентов с РА были рандомизированы на 4 группы: а) продолжение приема МТ ($n=54$); б) приостановка приема МТ за 4 недели

Таблица 1. Оценка иммуногенности вакцинации против гриппа у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями при лечении метотрексатом

Автор [источник]	Заболевание (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Частота поствакцинального ответа
Fomin I. et al. [5]	РА ($n=82$) Контроль ($n=30$)	3-валентная	12 мг/нед.	РА + МТ (в зависимости от штамма) – 54–68% РА без МТ – 52–61% Контроль – 54–87%
Kapetanovic M.C. et al. [6]	РА + СпА ($n=291$)	H_1N_1	н/д	РА + МТ – 42% РА + иФНО- α + МТ – 43% СпА + иФНО- α + МТ – 47%
Hua C. et al. [7]	РА (метаанализ 12 работ)	3-валентная	н/д	Снижение ответа как минимум к двум штаммам ($p=0,001$)
van Assen S. et al. [8]	РА ($n=43$) Контроль ($n=29$)	3-валентная	16,3 мг/нед. (монотерапия) 17,5 мг/нед. (в сочетании с РТМ)	Повышение ответа ко всем трем штаммам в группе МТ и в контроле
Gabay G. et al. [9]	РА ($n=82$) СпА ($n=45$) Контроль ($n=138$)	A/09/H1N1	н/д	Снижение ответа в группе МТ по сравнению с контролем (ОР=0,46; $p=0,03$)
França I.L. et al. [10]	РА ($n=107$) Контроль ($n=117$)	H_1N_1 пандемическая	18,4 мг/нед.	Снижение показателей серопротекции и сероконверсии по сравнению с контролем ($p<0,05$)
Ribeiro A.C. et al. [11]	РА ($n=340$) Контроль ($n=234$)	H_1N_1 пандемическая	19,2 мг/кг	Снижение уровня серопротекции по сравнению с контролем (53,2% и 82,9% соответственно; $p<0,05$)
Park J.K. et al. [12]	РА ($n=316$)	4-валентная сезонная	13,3 мг/нед.	МТ – 75,5% и 54,5% ($p<0,001$) при 2-недельной отмене после вакцинации и при непрерывном приеме соответственно
Park J.K. et al. [13]	РА ($n=178$)	4-валентная сезонная	12,6 мг/нед.	МТ – 68,9% и 75,0% при 1- и 2-недельной отмене после вакцинации соответственно
Subesinghe S. et al. [14]	РА ($n=340$) Контроль ($n=234$)	3-валентная сезонная и пандемическая	н/д	Отсутствие различий по отношению к штаммам H_1N_1 ($p=0,27$), H_3N_2 ($p=0,22$), В ($p=0,64$)
Adler S. et al. [15]	ИВРЗ ($n=149$) Контроль ($n=40$)	H_1N_1 пандемическая	16 мг/нед. (РА) 12,8 мг/нед. (СпА)	Статистически значимое снижение на МТ ($p<0,001$)

Примечание: МТ – метотрексат; РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартрит; н/д – нет данных; иФНО- α – ингибитор фактора некроза опухоли α ; РТМ – ритуксимаб; ОР – относительный риск; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

до вакцинации ($n=44$); в) приостановка приема МТ на 2 недели до и 2 недели после вакцинации ($n=49$); г) приостановка приема МТ в течение 4 недель после иммунизации ($n=52$) трехвалентной гриппозной вакциной. Лучший гуморальный ответ для всех трех штаммов вакцины был достигнут в группе, приостановившей прием МТ на 2 недели до и 2 недели после вакцинации, по сравнению с пациентами, продолжающими лечение МТ (51,0% и 31,5% соответственно; $p=0,044$). Статистически значимое повышение уровня антител к гриппозным штаммам H3N2 и В также наблюдалось у пациентов, приостановивших прием МТ на 4 недели после вакцинации. В другом РКИ, включавшем 316 пациентов с РА, изучалось влияние 2-недельной паузы в приеме МТ на иммуногенность 4-валентной гриппозной вакцины по сравнению с непрерывным приемом препарата. Среди больных, прерывавших лечение МТ, выявлены более высокие показатели удовлетворительного ответа на вакцину, чем у тех, кто продолжал лечение (75,5% и 54,5% соответственно; $p<0,001$). Однако при исходной терапии более низкими дозами МТ ($\leq 7,5$ мг/нед.) прерывание лечения не привело к статистически значимому улучшению поствакцинального ответа [12]. В дальнейшем эти же авторы показали, что 1-недельный перерыв в терапии МТ позволяет получать устойчивый (т. е. в течение 16 недель) ответ на вакцинацию против сезонного гриппа у пациентов с РА, принимающих стабильную дозу препарата, без повышения активности заболевания с той же частотой, как и 2-недельный перерыв. Авторы полагают, что пауза в приеме МТ в течение 1 или 2 недель после введения вакцины – «несложная стратегия, которая может быть легко внедрена в рутинную клиническую практику и поможет обеспечить адекватный охват вакцинацией без неопределенности в отношении безопасности и эффективности вакцин в данной популяции пациентов» [13].

В соответствии с действующими рекомендациями ACR, пациентам с ИВРЗ условно рекомендуется отмена МТ в течение 2 нед. после вакцинации против гриппа, если позволяет активность заболевания. Решение о целесообразности прекращения приема МТ на время вакцинации

от гриппа принимается ревматологом только после оценки риска обострения заболевания и обсуждения с пациентом. Эксперты ACR обращают внимание на то, чтобы врачи общей практики (терапевты, педиатры) исходно сами назначали вакцинацию против гриппа таким пациентам (чтобы не упустить время), а затем консультировали их у ревматолога на предмет целесообразности временной отмены МТ [17].

Пневмококковая инфекция

Значительная заболеваемость и смертность, связанные с инвазивными пневмококковыми инфекциями, определяют важность профилактической вакцинации, особенно у пациентов с ИВРЗ. Для защиты от этих инфекций обычно применяют две пневмококковые вакцины: 13-валентную конъюгированную (ПКВ-13) и 23-валентную полисахаридную (ППВ-23). Иммуногенность обеих вакцин определяется по постиммунизационным титрам антител против серотипов, имеющихся в каждой вакцине. Однако показатель титра, произвольно выбранный в качестве «защитного», может быть различным, поскольку уровень серопротекции для большинства пневмококковых заболеваний точно не установлен. Поэтому в настоящее время в большинстве исследований иммунный ответ на вакцину расценивается как достаточный, если уровни пневмококковых антител после иммунизации как минимум в два раза превышают исходные. Данные по иммуногенности пневмококковых вакцин у больных ИВРЗ, получавших МТ, представлены в таблице 2.

По данным метаанализа, у пациентов с ИВРЗ, получавших различные иммуносупрессивные препараты, включая МТ, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α и ритуксимаб (РТМ), иммунные ответы на ПКВ-13 и ППВ-23 были снижены по сравнению с контролем. При этом снижение поствакцинального ответа на ПКВ-13 было выражено в большей степени. Среди пациентов, получавших РТМ, относительный риск (ОР) отсутствия сероконверсии (неспособности достигнуть

Таблица 2. Оценка иммуногенности пневмококковой вакцинации у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями при лечении метотрексатом

Автор [источник]	Заболевание (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Поствакцинальный ответ
Kapetanovic M.C. et al. [18]	РА (n=149) Контроль (n=47)	ППВ-23	15 мг/нед.	МТ – статистически значимое снижение по сравнению с иФНО- α ($p<0,001$), иФНО- α + МТ ($p=0,006$) и контролем ($p=0,002$)
Kapetanovic M.C. et al. [19]	ВЗС (n=505)	ПКВ-7	15,7–16,4 мг/нед.	Снижение в группах РА + МТ ($p=0,007$), РА + иФНО- α + МТ ($p<0,002$), СпА + иФНО- α + МТ ($p=0,027$)
Bingham C.O. et al. [20]	РА (n=103)	ППВ-23	16,4 мг/нед.	На ≥ 1 пневмококковый серотип: МТ – 82%, РТМ – 57%
Nived P. et al. [21]	РА (n=60) Контроль (n=49)	ПКВ-13	н/д	Снижение концентрации антител ($p=0,037$) и опсонофагоцитарной активности ($p=0,01$)
O'Dell J.R. et al. [22]	РА (n=40)	ППВ-23	13 мг/нед.	Снижение сероконверсии по сравнению с отсутствием приема МТ (55% и 77% соответственно; $p=0,03$)
Mease P.J. et al. [23]	РА (n=184)	ППВ-23	н/д	Снижение концентрации антител по сравнению с отсутствием приема МТ ($p<0,001$)
Migita K. et al. [24]	РА (n=70) Контроль (n=35)	ППВ-23	7,8 мг/нед.	Отсутствие различий по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Rasmussen S.L. et al. [25]	ИВРЗ (n=200)	ППВ-23	25 мг/нед.	Повышение риска отсутствия протективного уровня антител ($p=0,03$)

Примечание: МТ – метотрексат; РА – ревматоидный артрит; ППВ-23 – 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина; иФНО- α – ингибитор фактора некроза опухоли α ; ВЗС – воспалительные заболевания суставов; ПКВ-7 – пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина; СпА – спондилоартрит; РТМ – ритуксимаб; н/д – нет данных; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

двукратного увеличения концентрации антител после вакцинации) варьировал от 4,91 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,32–10,40) до 13,06 (95% ДИ: 2,39–71,34) в зависимости от серотипа пневмококка. Несколько меньшим было влияние на иммунный ответ МТ, для которого указанные показатели ОР колебались от 2,0 (95% ДИ: 1,06–3,77) до 5,41 (95% ДИ: 2,09–13,98) в зависимости от пневмококкового серотипа [26]. Тем не менее, несмотря на снижение иммуногенности, вакцинированные пациенты с РА, получающие МТ, имеют статистически значимо более низкий риск развития пневмонии по сравнению с не получавшими вакцину ($OR=9,7$; $p=0,005$) [27]. По мнению экспертов АСР, во время иммунизации пневмококковыми (равно как и другими неживыми инактивированными) вакцинами условно рекомендуется продолжение терапии иммуносупрессивными препаратами, включая МТ [17].

Коклюш, дифтерия, столбняк

В многоцентровом проспективном когортном исследовании, выполненном швейцарскими авторами, изучалась иммуногенность вакцины против дифтерии/столбняка у 284 больных ИВРЗ и 253 лиц здорового контроля. Показано статистически значимое снижение гуморального ответа на вакцинальный компонент против дифтерии у пациентов, получавших МТ, в то время как последний не оказывал существенного влияния на постиммунизационный уровень противостолбнячных антител [28]. В ходе ретроспективного исследования сопоставлялась продолжительность гуморального ответа (в среднем через 4,4 года после ревакцинации) на комбинированную вакцину «коклюш/дифтерия/столбняк» у 98 больных РА и 77 здоровых лиц. У больных, получавших МТ, отмечено статистически значимое снижение уровня антител к возбудителю коклюша, в то время как в отношении гуморального ответа против столбняка подобного эффекта не наблюдалось [29]. С другой стороны, в двух исследованиях с участием 31 и 34 больных РА, получавших МТ, поствакцинальный противостолбнячный ответ (определяемый как 4-кратное повышение уровня антител после бустерной дозы) был достигнут только в 39% и 42% случаев соответственно [30, 31], что было существенно ниже, чем в здоровой популяции — 82,9% [32].

Herpes zoster

Иммуногенность живой аттенуированной вакцины против herpes zoster (HZ) у пациентов, получавших МТ, оценивалась в трех работах. Первое исследование было проведено с участием 112 пациентов с РА, 55 из которых получали только МТ, 57 — комбинированную терапию МТ + тофацитиниб [33]. Во второе исследование были включены 310 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, получавших ингибиторы ФНО- α , 48% из которых одновременно принимали МТ [34]. В обоих исследованиях гуморальный ответ на вакцину определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием гликопротеина G, клеточный — методом ELISpot. У пациентов, получавших МТ, отмечено нарастание гуморального ответа в 1,33–1,74 раза, клеточного — в 1,29–1,39 раза, у здоровых лиц — в 1,6–1,7 и 2,0 раза соответственно [35, 36]. J.H. Koh и соавт. [37] сравнивали гуморальный и клеточный ответы на живую аттенуированную противогерпетическую

вакцину у 41 пациента с РА (39 из них получали МТ) с иммунокомпетентным контролем (28 больных остеоартритом (ОА)). Через 12 недель после вакцинации отмечено увеличение поствакцинального иммунного ответа в обеих группах. Показатели гуморального ответа были аналогичными, однако у пациентов с РА клеточный ответ был статистически значимо ниже, чем при ОА ($p=0,001$).

В ходе открытого наблюдательного исследования шведские авторы изучали иммуногенность и безопасность рекомбинантной инактивированной противогерпетической вакцины у 82 больных РА, получавших ингибиторы Янус-киназ (иЯК), в т. ч. 38 — в сочетании с МТ в средней дозе 20 мг/нед., и 51 лица здорового контроля. Положительный гуморальный ответ (увеличение поствакцинальных титров антител в 4 раза и более) наблюдали у 80,5% пациентов и 98,0% лиц контрольной группы ($p=0,0032$). Обращало на себя внимание статистически значимое снижение уровня поствакцинальных антител на фоне лечения иЯК + МТ по сравнению с монотерапией иЯК ($p<0,0001$). Как указывают авторы, пауза в терапии иЯК и/или МТ во время вакцинации, вероятно, может повысить иммуногенность изучаемой вакцины, но такой перерыв в лечении увеличивает риск обострения РА. Таким образом, остается не ясным, принесет ли перерыв в лечении больше пользы, чем вреда, в этой ситуации. Будущие исследования, сопоставляющие поствакцинальный гуморальный ответ и частоту возникновения НЗ у пациентов, получающих различные схемы лечения с приостановкой терапии и без нее, призваны ответить на этот вопрос [38].

Желтая лихорадка

Вакцинация против желтой лихорадки (ЖЛ) показана лицам, путешествующим или проживающим в районах, подверженных риску заражения вирусом ЖЛ. Однако из-за серьезных сомнений по поводу безопасности живая аттенуированная вакцина против ЖЛ не рекомендуется пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, включая терапию МТ. Имеются единичные исследования, сообщающие о серии наблюдений пациентов, получавших МТ и вакцинированных против ЖЛ, как правило непреднамеренно, в эндемичных регионах.

В трех исследованиях описана иммуногенность вакцины против ЖЛ у пациентов, получающих МТ. В работе бразильских авторов 17 пациентов с РА были иммунизированы бустерной дозой вакцины против ЖЛ на фоне терапии МТ через месяц после введения последней дозы инфликсимаба. У 16 из них наблюдалось увеличение титров антител против ЖЛ, один пациент остался серонегативным [39]. В другом исследовании у 16 пациентов, получавших МТ по поводу РА, через 2 года после вакцинации против ЖЛ были обнаружены протективные уровни антител, но более низкие, чем в общей популяции [40]. Сопоставимые результаты были получены в единственном проспективном пилотном исследовании с участием 15 пациентов с ревматическими или дерматологическими заболеваниями, получавших МТ, и 15 человек из контрольной группы, вакцинированных против ЖЛ перед поездкой в эндемичный регион. Через 28 дней после вакцинации у всех испытуемых были достигнуты протективные уровни антител, но медианы титров последних в контроле были выше, чем у больных [41].

Несмотря на то, что имеющиеся данные позволяют считать приемлемой безопасностью БПВП, в частности МТ, во время вакцинации против ЖЛ, общее число таких пациентов с ИВРЗ невелико. Поэтому комитет экспертов АСР условно рекомендовал не вводить вакцину против ЖЛ, а также иные живые аттенуированные вирусные вакцины пациентам, получающим иммуносупрессивные препараты. Для больных, которым действительно необходимо введение живых аттенуированных вакцин по эпидемическим показаниям, рекомендуется приостановить прием МТ на 4 недели до и после вакцинации. Однако такая задержка является в определенной степени приблизительной. Как правило, продолжительность виремии (т. е. циркуляции в кровотоке живого вируса) после введения живой ослабленной вакцины составляет 2 недели, хотя у некоторых пациентов она может быть и дольше. Виремия является более продолжительной после первичной вакцинации, чем после повторных прививок [42]. Поэтому для пациентов, принимающих МТ в дозе $\leq 0,4$ мг/кг/нед., (т. н. «иммуносупрессия низкого уровня» [43, 44]), время задержки приема препарата может быть сокращено, если вакцинация крайне необходима, а риск обострения заболевания при прерывании лечения высокий.

COVID-19

Истинный прорыв в изучении влияния МТ на иммуногенность вакцин произошел в период пандемии COVID-19. Коллективные усилия мирового научного сообщества способствовали беспрецедентному объему исследований иммуногенности вакцин среди пациентов с ИВРЗ, получающих различные иммуносупрессивные препараты. Кроме того, были проведены исследования не только гуморального, но и клеточного поствакцинального иммунитета, что расширило понимание эффективности вакцин в этой уязвимой группе населения.

Как видно из таблицы 3, ряд исследований свидетельствуют о статистически значимом снижении гуморального ответа после 1-й дозы вакцины против COVID-19 под влиянием МТ [45–48]. Также возможно, но менее очевидно влияние МТ на гуморальный ответ после 2-й дозы вакцины (снижение уровня антител и, в меньшей степени, сероконверсии или нейтрализующей способности) [50, 51, 53, 55–58]. Однако в других исследованиях влияние МТ на уровень гуморального ответа или его персистенцию после 2-й дозы вакцины не подтверждено [48, 49, 52, 54, 59, 60].

Таблица 3. Влияние метотрексата на гуморальный ответ на вакцины против COVID-19

Автор [источник]	Заболевания (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Поствакцинальный ответ
Bugatti S. et al. [45]	ИВРЗ (n=140)	Pfizer/BioNTech	14,7 мг/нед.	Высокий риск отсутствия сероконверсии (OR=7,46) после 1-й дозы
Chen Y.J. et al. [46]	ИВРЗ (n=389) Контроль (n=56)	AstraZeneca, Moderna	н/д	Снижение концентрации антител по сравнению с отсутствием приема МТ ($p=0,038$) и контролем ($p<0,001$) после 1-й дозы
Mahil S.K. et al. [47]	Псориаз/ПсА (n=84) Контроль (n=17)	Pfizer/BioNTech	15 мг/нед.	Снижение уровня сероконверсии ($p<0,001$) и концентрации антител ($p=0,015$) после 1-й дозы, отсутствие различий после 2-й дозы
Boekel L. et al. [48]	ИВРЗ (n=507) Контроль (n=239)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna, JNJ-78436735	н/д	Снижение уровня сероконверсии ($p<0,001$) и концентрации антител ($p<0,001$) после 1-й дозы, отсутствие различий после 2-й дозы
Furer V. et al. [49]	ИВРЗ (n=668) Контроль (n=121)	Pfizer/BioNTech	н/д	Отсутствие различий сероконверсии после устранения конфаундинг-факторов (84,1% и 100%; $p=0,08$)
Haberman R.H. et al. [50]	ИВРЗ (n=82) Контроль (n=208)	Pfizer/BioNTech	14,7–15,7 мг/нед.	Снижение уровней сероконверсии по сравнению с отсутствием приема МТ и контролем (62,2%, 91,9% и 98,1% соответственно; $p<0,001$)
Braun-Moscovici Y. et al. [51]	ИВРЗ (n=264)	Pfizer/BioNTech	н/д	Снижение концентрации антител по сравнению с отсутствием приема МТ ($p=0,041$)
Tzioufas A.G. et al. [52]	ИВРЗ (n=224)	Pfizer/BioNTech или Moderna	н/д	Отсутствие различий сероконверсии и концентрации антител по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Frommert L.M. et al. [53]	ИВРЗ (n=308) Контроль (n=296)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna	15 мг/нед.	Снижение концентрации антител по сравнению с контролем ($p=0,005$)
Krasselt M. et al. [54]	ИВРЗ (n=303)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna, Johnson&Johnson	н/д	Отсутствие различий сероконверсии по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Feuchtenberger M. et al. [55]	РА (n=142)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna	13,4 мг/нед.	Снижение концентрации антител по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ, в возрасте >70 лет ($p=0,038$)
Arumahandi de Silva A.N. et al. [56]	ИВРЗ (n=85)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna	13,2 мг/нед.	Снижение нейтрализующей активности ($p<0,001$) и концентрации антител ($p<0,004$) по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Benucci M. et al. [57]	ПсА (n=110) Контроль (n=96)	Pfizer/BioNTech	н/д	Снижение концентрации антител по сравнению с контролем ($p=0,001$)

Автор [источник]	Заболевания (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Поствакцинальный ответ
Sugihara K. et al. [58]	ИВРЗ (n=78) Контроль (n=43)	Pfizer/BioNTech	7,8 мг/нед.	Снижение концентрации антител по сравнению с контролем (p=0,001)
Nemeth D. et al. [59]	РА (n=109)	AstraZeneca, Pfizer/BioNTech Gam-COVID-Vac, Moderna, Sinopharm	н/д	Отсутствие различий концентрации антител по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Silva C.A. et al. [60]	ИВРЗ (n=828) Контроль (n=207)	Sinovac	н/д	Отсутствие различий сероконверсии и нейтрализующей активности по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ
Aikawa N.E. et al. [61]	ИВРЗ (n=875)	Sinovac	н/д	Отсутствие различий сероконверсии и нейтрализующей активности после бустерной дозы по сравнению с пациентами, не принимавшими МТ

Примечание: МТ – метотрексат; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ОР – относительный риск; н/д – нет данных; ПсА – псориатический артрит; РА – ревматоидный артрит

Таблица 4. Влияние метотрексата на клеточный ответ на вакцины против COVID-19

Автор [источник]	Заболевания (n)	Вакцина	МТ, средняя доза	Поствакцинальный ответ
Haberman R.H. et al. [50]	ИВРЗ (n=42) Контроль (n=20)	Pfizer/BioNTech	14,7–15,7 мг/нед.	Отсутствие нарастания доли активированных CD8 ⁺ Т-клеток по сравнению с больными, не получавшими МТ, и контролем
Andreica I. et al. [62]	ИВРЗ (n=92)	Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca	н/д	Отсутствие различий по соотношению активированных CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клеток в фенотипе Т-клеточной памяти, по уровню продукции цитокинов CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетками по сравнению с больными, не получавшими МТ
Mahil S.K. et al. [63]	ПсА/ПсА (n=67) Контроль (n=15)	Pfizer/BioNTech	15 мг/нед.	Отсутствие повышения продукции ИФН-γ, ИЛ-2 и ИЛ-21 после 2-й дозы, в отличие от контроля (p=0,033).
Benucci M. et al. [57]	ПсА (n=110) Контроль (n=96)	Pfizer/BioNTech	н/д	Отсутствие различий субпопуляций лимфоцитов по сравнению с больными, не получавшими МТ, и контролем
Sieiro Santos C. et al. [64]	ИВРЗ (n=147) Контроль (n=50)	Pfizer/BioNTech, Moderna	н/д	Более низкий ответ CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клеток по сравнению с контролем
Wroński J. et al. [65]	ИВРЗ (n=45) Контроль (n=16)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna, Johnson&Johnson	20 мг/нед.	Снижение продукции ИФН-γ по сравнению с контролем после первичной вакцинации и через 4 нед. после ревакцинации (p<0,001).
Wroński J. et al. [66]	ИВРЗ (n=29) Контроль (n=16)	AstraZeneca, Pfizer/ BioNTech, Moderna, Johnson&Johnson	20 мг/нед.	Снижение продукции ИФН-γ по сравнению с контролем через 6 мес. после бустерной дозы (p=0,002)

Примечание: МТ – метотрексат; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; н/д – нет данных; ПсА – псориатический артрит; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин

Влияние МТ на клеточный ответ (табл. 4) после введения двух доз вакцины против COVID-19 также оценивается неоднозначно. В литературе имеются сообщения, демонстрирующие как негативное влияние МТ на клеточный ответ (в основном за счет снижения активации Т-клеток) [50, 62, 64, 65], так и отсутствие такого эффекта [57, 63]. Возможно, МТ оказывает большее влияние на кинетику клеточного ответа, чем на его величину, на что указывают некоторые исследователи [62, 63].

Несоответствия между результатами вышеуказанных исследований могут быть связаны с несколькими факторами, включая различия в типах используемых вакцин против COVID-19 (механизмы действия, количество доз и междозовые интервалы), методах контроля (интервалы между взятием образцов и лабораторные тесты, используемые для оценки иммуногенности) и статистического анализа. Кроме того, вероятно, определенную роль сыграло наличие таких факторов, как различия в ревматологических нозологиях, возраст пациентов, коморбидные состояния, проводимая терапия и т. д.

Наряду с вышеизложенным в ряде РКИ и наблюдательных исследований были получены факты, подтверждающие целесообразность кратковременного прекращения приема МТ для повышения иммуногенности вакцины против COVID-19. В РКИ CoronavRheum были включены 92 больных РА, получавших МТ. В период вакцинации 37 из них прекращали прием МТ в течение 2 недель после каждой дозы вакцины Sinovac-CoronaVac; 55 больных продолжали терапию указанным препаратом. Через 6 недель после второй дозы вакцины в группе с перерывом в приеме МТ отмечалось статистически значимое повышение частоты сероконверсии (p=0,019) и титров антител (p=0,019), но при этом отмечено нарастание частоты обострений РА, определяемых по индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index; p=0,024) [67]. В ходе британского РКИ VROOM, включавшего 141 пациента с аутоиммунными воспалительными заболеваниями (в т. ч. 51% – с РА), оценивали влияние 2-недельного перерыва в лечении МТ на иммуногенность антиковидных м-РНК- и векторных вакцин. Среди пациентов, прервавших лечение МТ после второй

дозы вакцины, отмечено статистически значимое нарастание уровня поствакцинальных антител к спайковому белку на 4- и 12-недельном этапах наблюдения ($p < 0,001$), но больные этой группы при самостоятельной оценке самочувствия чаще отмечали ухудшение со стороны основного заболевания по сравнению с пациентами, продолжавшими прием МТ (71% и 45% соответственно; $p < 0,001$). Однако частота обращаемости за медицинской помощью в связи с обострением заболевания была сходной в обеих группах (14% и 11% соответственно). Авторы полагают, что полученные результаты «будут полезны для руководящих органов, национальных консультативных комитетов по иммунизации и специализированных обществ, формулирующих рекомендации по использованию МТ во время вакцинации против COVID-19. Эти данные помогут пациентам и клиницистам сделать осознанный выбор в отношении рисков и преимуществ прерывания лечения МТ во время вакцинации против COVID-19, что может иметь последствия для потенциального распространения таких подходов на другие виды терапии». Следовательно, решение о приостановке терапии МТ в контексте вакцинации против COVID-19 врач должен принимать после обсуждения ситуации с пациентом, учитывая предпочтения последнего, стабильность заболевания и предыдущий опыт перерывов в лечении [68].

В соответствии с рекомендациями ACR, отмена МТ на 1–2 недели рекомендуется после каждой процедуры вакцинации против COVID-19 при условии сохранения контроля над активностью заболевания [69]. В то же время, по данным ретроспективного когортного исследования, выполненного германскими авторами, приостановка приема МТ в течение 10 дней от момента получения второй дозы вакцины может быть достаточной с точки зрения сохранения иммуногенности у пациентов старше 60 лет [53].

Поскольку приостановка приема МТ может быть проблематичной у пациентов с ранним или активным заболеванием, в качестве альтернативы данному подходу может быть предложено назначение бустерной дозы вакцины. В ходе крупного обсервационного исследования норвежские авторы оценивали гуморальный иммунный ответ после бустерной вакцинации у 1100 пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, и 303 лиц контрольной группы. Показано, что третья (бустерная) доза вакцины в рамках первичной вакцинации пациентов с ИВРЗ привела к выраженным гуморальным реакциям, сравнимым с таковыми у здоровых людей из контрольной группы, иммунизированных дважды, к более медленному снижению поствакцинального уровня антитиспайковых антител и была безопасной без каких-либо различий в зависимости от диагноза и проводимой иммуносупрессивной терапии, включая МТ [70]. Хороший ответ на бустерную вакцинацию у больных ИВРЗ также продемонстрирован итальянскими исследователями [71]. В ходе продольного исследования японские авторы изучали влияние МТ на кумулятивную иммуногенность трех доз м-РНК-вакцины против SARS-CoV-2 у больных РА. После 2 доз вакцины выявлено статистически значимое отрицательное влияние МТ на уровень антитиспайковых антител, нейтрализующую активность сыворотки и концентрацию интерферона (ИФН) γ . Более того, у этих же пациентов МТ ухудшал нейтрализующую активность в отношении варианта Омикрон даже после третьей (бустерной) иммунизации. Авторы констатируют необходимость

дальнейших исследований для полного выяснения влияния МТ и его дозы на вакцинальную иммуногенность, включая динамику В- и Т-клеток [72].

В целом роль ревматолога при выборе вышеуказанных вариантов «должна заключаться в том, чтобы после оценки статуса каждого пациента (возраст, сопутствующие заболевания, активность и тяжесть болезни и т. д.) определить на индивидуальном уровне наилучший баланс между контролем заболевания и предотвращением тяжелой инфекции» [73].

Модулирующее действие метотрексата на иммуногенность вакцин

Важный механизм фармакологического действия МТ связан с его влиянием на Т-регуляторные клетки, которые играют фундаментальную роль в поддержании иммунологического гомеостаза. МТ индуцирует высвобождение аденозина, пуринового нуклеозида, который ингибирует активацию Т-клеток и стимулирует апоптоз активированных Т-клеток. Высказано предположение, что эндогенный аденозин может снижать эффективность вакцин [74]. У пациентов, получавших МТ, снижается выработка ИФН- γ , интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ-3, ФНО, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [75, 76], а также уменьшается количество ФНО-продуцирующих CD4⁺-лимфоцитов [77]. Эти данные могут в определенной степени объяснить сниженный клеточный ответ на вакцинацию у пациентов, получавших МТ. Кроме того, выживаемость Т-клеток памяти связана с действием ИЛ-7 и ИЛ-15. Поскольку МТ ингибирует секрецию указанных цитокинов, это может привести к нарушению сохранения иммунной памяти [78–80].

Одним из этапов поствакцинального иммунного ответа является активация В-клеток с превращением их в плазматические антителопродуцирующие клетки (плазмциты). Многочисленные исследования показали, что терапия МТ снижает количество циркулирующих В-клеток. При этом более статистически значимое снижение наблюдается со стороны «переходных» В-клеток [81, 82], которым отводится важная роль в поддержании В-клеточно-опосредованной иммунологической толерантности. По данным шведских исследователей, у пациентов с РА МТ уменьшает количество циркулирующих Th17-клеток, а также ухудшает экспансию плазмобластов (предшественников плазмцитов) и В-клеток памяти после иммунизации пневмококковым конъюгатом [83]. Показано, что взаимодействие МТ с фактором активации В-лимфоцитов (BAFF, B cell-activating factor) индуцирует толерантность к новым антигенам, в т. ч. входящим в состав вакцин, за счет образования аденозина и регуляторных В-клеток [84].

Отмечено, что МТ снижал количество моноцитов у не ответивших на лечение пациентов с РА, получавших пневмококковую вакцинацию. Кроме того, у пациентов с РА при лечении МТ были снижены уровни антипневмококковых IgG по сравнению с больными, не получавшими препарат, и группой контроля. Полагают, что число моноцитов может быть использовано в качестве биомаркера для выявления потенциальных неответчиков на пневмококковую вакцинацию у пациентов с РА, получавших МТ [85].

Заключение

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что МТ негативно влияет на иммуногенность большинства вакцин. Данное обстоятельство особого удивления не вызывает, учитывая значимое действие МТ на различные иммунные механизмы, ряд которых напрямую связан с ответом на вакцину. При этом степень нарушения иммуногенности зависит не от дозы МТ, а от типа вакцины. Накапливаются результаты исследований, свидетельствующие о положительном влиянии краткосрочного перерыва в приеме МТ после введения вакцины для повышения ее иммуногенности, причем такие преимущества были продемонстрированы для вакцинации как против гриппа, так и против COVID-19. Предполагается, что в настоящее время оптимальная продолжительность такого перерыва составляет 10–14 дней после вакцинации. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение данного вопроса и оценка влияния временного отказа от приема МТ на иммуногенность других вакцин. У некоторых пациентов приостановка приема МТ может быть затруднена из-за риска обострения заболевания. Однако у большинства больных, продолжающих прием МТ после вакцинации, возможно достижение уровней иммунного ответа, достаточных для обеспечения эффективности вакцины. Поэтому «лучше вакцинировать пациентов во время терапии МТ, чем вообще не вакцинировать» [86].

В то же время к имеющимся данным следует относиться с определенной долей настороженности. Большинство

исследований по иммуногенности вакцин было проведено на пациентах с РА (за исключением работ по COVID-19). Между тем функционирование иммунной системы при разных ИВРЗ существенно различается, поэтому влияние МТ на иммуногенность прививок может быть различным. По-прежнему существуют большие пробелы в понимании механизмов, посредством которых МТ влияет на иммуногенность вакцинации. Несомненно, требуются дальнейшие исследования по рассматриваемой проблеме, чтобы получить ответы на указанные вопросы, столь важные для медицинской науки и практического здравоохранения.

Исследование проводилось 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. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
2. Dirven L, Huizinga TWJ, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:359-365. doi: 10.3109/03009742.2012.670729
3. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Askling J. Influenza outcomes in patients with inflammatory joint diseases and DMARDs: How do they compare to those of COVID-19? *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):433-439. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221461
4. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: A retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012;13:158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158
5. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: The effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):191-194. doi: 10.1136/ard.2005.036434
6. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Mörner A, Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R2. doi: 10.1186/ar4427
7. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016-1026. doi: 10.1002/acr.22246
8. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):75-81. doi: 10.1002/art.25033
9. Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribi C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al.; H1N1 Study Group. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: A prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1486-1496. doi: 10.1002/art.30325
10. França IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(11):2091-2098. doi: 10.1093/rheumatology/kes202
11. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: Implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2144-2147. doi: 10.1136/ard.2011.152983
12. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):898-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222
13. Park JK, Lee YJ, Shin K, Kang EH, Ha YJ, Park JW, et al. A multicenter, prospective, randomized, parallel-group trial on the effects of temporary methotrexate discontinuation for one week versus two weeks on seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):171-177. doi: 10.1002/art.42318
14. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45(6):733-744. doi: 10.3899/jrheum.170710
15. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease — A prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):695-700. doi: 10.1093/rheumatology/ker389

16. Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1559-1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211128
17. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, CapPELLi LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(3):333-348. doi: 10.1002/art.42386
18. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45(1):106-111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
19. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3723-3732. doi: 10.1002/art.30580
20. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034
21. Nived P, Saxne T, Geborek P, Mandl T, Skattum L, Kapetanovic MC. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC Rheumatol*. 2018;2:12. doi: 10.1186/s41927-018-0019-6
22. O'Dell JR, Gilg J, Palmer W, Haire C, Klassen L, Moore G. Pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 1996;2(2):59-63. doi: 10.1097/00124743-199604000-00001
23. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1356-1361.
24. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3
25. Rasmussen SL, Fuursted K, Nielsen KA, Laurberg NP, Sørensen MB, Fagerberg SK, et al. Pneumococcal antibody protection in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases with varying vaccination status. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):353-360. doi: 10.1080/03009742.2020.1732459
26. van Aalst M, Langedijk AC, Spijker R, de Bree GJ, Grobusch MP, Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(39):5832-5845. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.039
27. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1289-1291. doi: 10.1136/ard.2010.144451
28. Bühler S, Jaeger VK, Adler S, Bannert B, Brümmerhoff C, Ciurea A, et al. Safety and immunogenicity of tetanus/diphtheria vaccination in patients with rheumatic diseases – A prospective multi-centre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1585-1596. doi: 10.1093/rheumatology/kez045
29. Holmes CL, Peyton CG, Bier AM, Donlon TZ, Osman F, Bartels CM, et al. Reduced IgG titers against pertussis in rheumatoid arthritis: Evidence for a citrulline-biased immune response and medication effects. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217221. doi: 10.1371/journal.pone.0217221
30. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleiman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: Results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818-822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
31. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034
32. Kovac M, Kostanyan L, Mesaros N, Kuriyakose S, Varman M. Immunogenicity and safety of a second booster dose of an acellular pertussis vaccine combined with reduced antigen content diphtheria-tetanus toxoids 10 years after a first booster in adolescence: An open, phase III, non-randomized, multi-center study. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):1977-1986. doi: 10.1080/21645515.2018.1460292
33. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Ndauka CI, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: A randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1969-1977. doi: 10.1002/art.40187
34. Curtis JR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Bassler J, Deodhar A, Ford TL, et al. The safety and immunologic effectiveness of the live varicella-zoster vaccine in patients receiving tumor necrosis factor inhibitor therapy: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):1510-1518. doi: 10.7326/M20-6928
35. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al.; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-2284. doi: 10.1056/NEJ-Moa051016
36. Eberhardson M, Hall S, Papp KA, Sterling TM, Stek JE, Pang L, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with autoimmune disease: A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1174-1182. doi: 10.1093/cid/cix484
37. Koh JH, Lee J, Kim SH, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(4):465-469. doi: 10.3899/jrheum.170936
38. Källmark H, Bergström T, Nagel J, Gullstrand B, Einarsson JT, Bengtsson AA, et al. Serologic immunogenicity and safety of Herpes Zoster subunit vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Oct 18:kead552. doi: 10.1093/rheumatology/kead552
39. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguiera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):896-898. doi: 10.1002/acr.20045
40. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, Simões M, Martins-Filho OA, Tauil PL. Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):582-583. doi: 10.1002/art.38960
41. Bühler S, Jaeger VK, Eperon G, Furrer H, Fux CA, Jansen S, et al. Safety and immunogenicity of a primary yellow fever vaccination under low-dose methotrexate therapy – A prospective multi-centre pilot study. *J Travel Med*. 2020;27(6):taaa126. doi: 10.1093/jtm/taaa126
42. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bittan A, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(1):50-74. doi: 10.1177/1203475418811335
43. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R (eds). Red book: 2021–2024 report of the Committee on Infectious Diseases; 32nd ed. Itasca (IL):American Academy of Pediatrics;2021.
44. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblin M, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-e100. doi: 10.1093/cid/cit684
45. Bugatti S, De Stefano L, Balduzzi S, Greco MI, Luvaro T, Casaniti I, et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose

- of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(12):1635-1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220862
46. Chen YJ, Cheng PL, Huang WN, Chen HH, Chen HW, Chen JP, et al. Single-cell RNA sequencing to decipher the immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 and mRNA-1273 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2022;13:920865. doi: 10.3389/fimmu.2022.920865
 47. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627-e637. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5
 48. Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, Besten YR, van Kempen ZLE, Kummer LY, et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: A substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(11):e778-e788. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00222-8
 49. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: A multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330-1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647
 50. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1339-1344. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597
 51. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryès S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1317-1321. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503
 52. Tzioufas AG, Bakasis AD, Goules AV, Bitzogli K, Cinoku II, Chatzis LG, et al. A prospective multicenter study assessing humoral immunogenicity and safety of the mRNA SARS-CoV-2 vaccines in Greek patients with systemic autoimmune and autoinflammatory rheumatic diseases. *J Autoimmun*. 2021;125:102743. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102743
 53. Frommert LM, Arumahandi de Silva AN, Zernicke J, Scholz V, Braun T, Jeworowski LM, et al. Type of vaccine and immunosuppressive therapy but not diagnosis critically influence antibody response after COVID-19 vaccination in patients with rheumatic disease. *RMD Open*. 2022;8(2):e002650. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002650
 54. Krasselt M, Wagner U, Nguyen P, Pietsch C, Boldt A, Baerwald C, et al. Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(S12):SI180-SI188. doi: 10.1093/rheumatology/keac089
 55. Feuchtenberger M, Kovacs MS, Eder A, Nigg A, Schäfer A. Methotrexate significantly reduces the humoral vaccination response against SARS-CoV-2 in older but not younger patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022;42(6):959-966. doi: 10.1007/s00296-022-05123-2
 56. Arumahandi de Silva AN, Frommert LM, Albach FN, Klotsche J, Scholz V, Jeworowski LM, et al. Pausing methotrexate improves immunogenicity of COVID-19 vaccination in elderly patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):881-888. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221876
 57. Benucci M, Damiani A, Infantino M, Manfredi M, Lari B, Grossi V, et al. Vaccination for SARS-CoV-2 in patients with psoriatic arthritis: Can therapy affect the immunological response? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:811829. doi: 10.3389/fmed.2022.811829
 58. Sugihara K, Wakiya R, Kameda T, Shimada H, Nakashima S, Kato M, et al. Humoral immune response against BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with rheumatic disease undergoing immunosuppressive therapy: A Japanese monocentric study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31288. doi: 10.1097/MD.00000000000031288
 59. Nemeth D, Vago H, Tothfalusi L, Ulakcsai Z, Becker D, Szabo Z, et al. Factors influencing the SARS-CoV-2 infection and vaccination induced immune response in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:960001. doi: 10.3389/fimmu.2022.960001
 60. Silva CA, Medeiros-Ribeiro AC, Kupa LVK, Yuki EFN, Pasoto SG, Saad CGS, et al. Immunogenicity decay and case incidence six months post Sinovac-CoronaVac vaccine in autoimmune rheumatic diseases patients. *Nat Commun*. 2022;13(1):5801. doi: 10.1038/s41467-022-33042-0
 61. Aikawa NE, Kupa LVK, Medeiros-Ribeiro AC, Saad CGS, Yuki EFN, Pasoto SG, et al. Increment of immunogenicity after third dose of a homologous inactivated SARS-CoV-2 vaccine in a large population of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):1036-1043. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222096
 62. Andreica I, Blazquez-Navarro A, Sokolar J, Anft M, Kiltz U, Pfaender S, et al. Different humoral but similar cellular responses of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under disease-modifying antirheumatic drugs after COVID-19 vaccination. *RMD Open*. 2022;8(2):e002293. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002293
 63. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. Humoral and cellular immunogenicity to a second dose of COVID-19 vaccine BNT162b2 in people receiving methotrexate or targeted immunosuppression: A longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e42-e52. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00333-7
 64. Sieiro Santos C, Calleja Antolin S, Moriano Morales C, Garcia Herrero J, Diez Alvarez E, Ramos Ortega F, et al. Immune responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2022;8(1):e001898. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001898
 65. Wroński J, Jaszczuk B, Roszkowski L, Felis-Giemza A, Bonek K, Kornatka A, et al. Humoral and cellular immunogenicity of COVID-19 booster dose vaccination in inflammatory arthritis patients. *Front Immunol*. 2022;13:1033804. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033804
 66. Wroński J, Jaszczuk B, Roszkowski L, Felis-Giemza A, Bonek K, Kornatka A, et al. The kinetics of humoral and cellular responses after the booster dose of COVID-19 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Viruses*. 2023;15(3):620. doi: 10.3390/v15030620
 67. Araujo CSR, Medeiros-Ribeiro AC, Saad CGS, Bonfiglioli KR, Domiciano DS, Shimabuco AY, et al. Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):889-897. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221916
 68. Abhishek A, Boyton RJ, Peckham N, McKnight Á, Coates LC, Bluett J, et al.; VROOM study investigators. Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment versus continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): A randomised, open label, superiority trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):840-850. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00186-2
 69. 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
 70. Syversen SW, Jysum I, Tveter AT, Sexton J, Christensen IE, Tran TT, et al. Immunogenicity and safety of a three-dose SARS-CoV-2 vaccination strategy in patients with immune-mediated inflammatory diseases on immunosuppressive therapy. *RMD Open*. 2022;8(2):e002417. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002417
 71. Connolly CM, Teles M, Frey S, Boyarsky BJ, Alejo JL, Werbel WA, et al. Booster-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients

- with autoimmune disease: A case series. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(2):291-293. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221206
72. Shirata M, Ito I, Tanaka M, Murata K, Murakami K, Ikeda H, et al. Impact of methotrexate on humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* 2023;23(8):4707-4720. doi: 10.1007/s10238-023-01163-5
 73. Durez P, Combe B. Should we stop methotrexate or not for vaccination? *RMD Open.* 2023;9(2):e002798. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002798
 74. Gary EN, Tursi NJ, Warner BM, Cuismano G, Connors J, Parzych EM, et al. Adenosine deaminase augments SARS-CoV-2 specific cellular and humoral responses in aged mouse models of immunization and challenge. *Front Immunol.* 2023;14:1138609. doi: 10.3389/fimmu.2023.1138609
 75. Kremer JM, Lawrence DA, Hamilton R, McInnes IB. Long-term study of the impact of methotrexate on serum cytokines and lymphocyte subsets in patients with active rheumatoid arthritis: Correlation with pharmacokinetic measures. *RMD Open.* 2016;2(1):e000287. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000287
 76. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42(10):1189-1196. doi: 10.1093/rheumatology/keg323
 77. Rudwaleit M, Yin Z, Siegert S, Grolms M, Radbruch A, Braun J, et al. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(4):311-314. doi: 10.1136/ard.59.4.311
 78. Bradley LM, Haynes L, Swain SL. IL-7: Maintaining T-cell memory and achieving homeostasis. *Trends Immunol.* 2005;26(3):172-176. doi: 10.1016/j.it.2005.01.004
 79. van Roon JA, Jacobs K, Verstappen S, Bijlsma J, Lafeber F. Reduction of serum interleukin 7 levels upon methotrexate therapy in early rheumatoid arthritis correlates with disease suppression. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1054-1055. doi: 10.1136/ard.2007.081059
 80. Neurath MF, Hildner K, Becker C, Schlaak JF, Barbulescu K, Germann T, et al. Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA): A mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin Exp Immunol.* 1999;115(1):42-55. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00753.x
 81. Glaesener S, Quách TD, Onken N, Weller-Heinemann F, Dressler F, Huppertz HI, et al. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2590-2600. doi: 10.1002/art.38736
 82. Böhm I. Decrease of B-cells and autoantibodies after low-dose methotrexate. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(7):278-281. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00086-6
 83. Nived P, Pettersson Å, Jönsson G, Bengtsson AA, Settergren B, Skattum L, et al. Methotrexate reduces circulating Th17 cells and impairs plasmablast and memory B cell expansions following pneumococcal conjugate immunization in RA patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):9199. doi: 10.1038/s41598-021-88491-2
 84. Park JK, Lee YJ, Bitoun S, Winthrop KL, Choi Y, Lee EB, et al. Interaction between B-cell activation factor and methotrexate impacts immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):282-284. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214025
 85. Elmér E, Nived P, Pettersson Å, Skattum L, Hellmark T, Kapetanovic MC, et al. Methotrexate treatment suppresses monocytes in nonresponders to pneumococcal conjugate vaccine in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Res.* 2022;2022:7561661. doi: 10.1155/2022/7561661
 86. Wroński J, Ciechomska M, Kuca-Warnawin E. Impact of methotrexate treatment on vaccines immunogenicity in adult rheumatological patients — Lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Biomed Pharmacother.* 2023;165:115254. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115254

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

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

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

Индексы активности поражения и повреждения кожи у пациентов с системной красной волчанкой — CLASI и R-CLASI

А.А. Шумилова¹, Ф.А. Чельдиева¹, К.С. Нурбаева^{1,2}, Е.И. Травкина¹, Т.М. Решетняк^{1,2}

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

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

Контакты:

Шумилова Анастасия Александровна,
dr.anashumilova@gmail.com;
Решетняк Татьяна Магомедовна,
t_reshetnyak@yahoo.com

Contacts:

Anastasiia Shumilova,
dr.anashumilova@gmail.com;
Tatyana Reshetnyak,
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 14.06.2023

Принята 04.03.2024

Введение. Разработка индексов активности поражения и повреждения кожи при системной красной волчанке (СКВ) связана с необходимостью количественной оценки ее изменений. Индекс площади и тяжести кожной волчанки (CLASI, Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) и его модифицированная версия (R-CLASI, the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) – это инструменты для количественной оценки изменений кожи и слизистых у пациентов как с кожной красной волчанкой (ККВ), так и с ее системным вариантом.

Цель исследования – валидировать индексы CLASI и R-CLASI в российской когорте пациентов с системной красной волчанкой и сопоставить результат их использования с дерматологическими оценками качества жизни.

Материал и методы. В исследование включено 55 больных СКВ с различными видами поражения кожи и слизистых; медиана возраста – 30,0 [26,0; 40,0] лет, медиана длительности заболевания – 7,0 [3,0; 14,0] лет. Для оценки активного (обратимого) поражения и необратимого повреждения кожи использовались индексы CLASI и R-CLASI; для общей оценки активности и повреждения при СКВ – соответственно индекс активности системной красной волчанки 2000 (SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (SLICC/ACR DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index).

Результаты. Наиболее частым вариантом поражения кожи у пациентов с СКВ была острая кожная красная волчанка (ОККВ), наблюдавшаяся в 45% случаев, а также алопеция, выявленная в 62% случаев. Медиана индекса активности (ИА) CLASI составила 5,0 [2,0; 11,0], медиана ИА R-CLASI – 7,0 [3,0; 18,0] баллов; медиана ИП CLASI – 5,0 [2,0; 11,0], медиана ИП R-CLASI – 2,0 [0,0; 7,0] балла. Выявлена статистически значимая взаимосвязь CLASI и R-CLASI со степенью активности в кожно-слизистом домене по SLEDAI-2K и ИП при СКВ. По данным ROC-анализа, индексы CLASI и R-CLASI показали высокую чувствительность (ИА CLASI – 98%, R-CLASI – 93%, ИП CLASI и R-CLASI – 91%) и специфичность (ИА CLASI – 64%, R-CLASI – 71%, ИП CLASI и R-CLASI – 86%).

Заключение. Индексы CLASI и R-CLASI отражают уровень активности и тяжести поражения кожи, при этом их более высокие значения приходяются на более выраженное поражение кожи и значительное влияние на общее самочувствие больных СКВ. Пациенты с высокими значениями этих индексов часто испытывают ощущение смущения, неловкости, сложности при выполнении повседневных задач и ограничения в социальной жизни. Для оценки выраженности поражения кожи и слизистых у пациентов с СКВ на территории Российской Федерации целесообразно использование индексов CLASI и R-CLASI.

Ключевые слова: системная красная волчанка, активность заболевания, поражение кожи, алопеция, поражение слизистых

Для цитирования: Шумилова АА, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Травкина ЕИ, Решетняк ТМ. Индексы активности поражения и повреждения кожи у пациентов с системной красной волчанкой — CLASI и R-CLASI. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):203–215.

INDEXES OF SKIN ACTIVITY AND DAMAGE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – CLASI AND R-CLASI

Anastasiia A. Shumilova¹, Fariza A. Cheldieva¹, Kamila S. Nurbaeva^{1,2}, Ekaterina I. Travkina¹, Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}

Introduction. Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) and its modified version, the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Areas and Severity Index (R-CLASI) are tools for quantifying skin and mucosal lesions in patients with both cutaneous lupus erythematosus and its systemic variant. Evaluation of the scales of activity and skin damage in systemic lupus erythematosus (SLE) is associated with the need to stratify their quantitative characteristics. The Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) and its modified version the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (R-CLASI) are a tool for quantifying skin and mucosal lesions in patients with both cutaneous lupus erythematosus (CLE) and its system version.

Objective. To validate the indexes of objective assessment of skin activity and damage CLASI and R-CLASI in the Russian cohort of patients with systemic lupus erythematosus and compare it with dermatological assessments of the quality of life.

Material and methods. The study included 55 patients with SLE with various types of skin and mucosal lesions, the median age was 30.0 [26.0; 40.0] years, the duration of the disease was 7.0 [3.0; 14.0] years. To assess the active (reversible) lesion and irreversible skin damage, the CLASI and R-CLASI indexes were used, for the general assessment of activity and damage in SLE, the SLEDAI-2K and SLICC/ACR DI were used

Results. The most common variant of skin lesions in patients with SLE is acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE) – 45%, as well as alopecia, which occurs in 62% of cases. The median activity index for CLASI was 5.0 [2.0; 11.0], and R-CLASI was 7.0 [3.0; 18.0]; the median damage index for CLASI was 5.0 [2.0; 11.0],

and R-CLASI was 2.0 [0.0; 7.0]. A significant relationship was revealed between the medians of CLASI and R-CLASI scores depending on the degree of activity according to SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) and the damage Index (DI) in SLE (SLICC/ACR DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) when recalculating these indexes only for skin and mucous lesions. According to the ROC analysis, the CLASI and R-CLASI skin activity and damage indices showed high sensitivity (CLASI activity index – 98%, R-CLASI – 93%, CLASI and R-CLASI damage index – 91%) and specificity (CLASI activity index – 64%, R-CLASI – 71%, CLASI and R-CLASI damage index – 86%).

Conclusion. To assess the severity of skin and mucosal lesions in patients with SLE in the Russian Federation, it is reasonable to use the CLASI and R-CLASI indices. The CLASI and R-CLASI indices reflect the level of activity and severity of skin lesions, with higher values of these indices indicating more severe skin lesions and a significant impact on the overall well-being of SLE patients. Patients with high values of these indices often experience feelings of embarrassment, discomfort, difficulty in performing daily tasks, and limitations in social life. To assess the severity of skin and mucous lesions in patients with SLE in the Russian Federation, it is advisable to use the CLASI and R-CLASI indexes.

Key words: systemic lupus erythematosus, disease activity, skin lesion, alopecia, mucosal lesion

For citation: Shumilova AA, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Travkiva EI, Reshetnyak TM. Indexes of skin activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus – CLASI and R-CLASI. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):203–215 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-203-215

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – сложное ауто-иммунное заболевание с полиорганным поражением, которое обусловлено активацией Т-клетками аутореактивных В-лимфоцитов и отложением иммунных комплексов в тканях. Проявления СКВ неоднородны и могут варьировать от легких клинических симптомов до тяжелого, угрожающего жизни поражения органов [1, 2]. Кожа при СКВ занимает второе место по частоте поражения (после костно-мышечной системы). Этиология повреждения кожи и слизистых и механизмы, участвующие в развитии этих проявлений СКВ, продолжают изучаться [3]. Определенную роль в развитии данной патологии играют ультрафиолетовое (УФ) излучение, иммунные клетки, цитокины и отложение иммуноглобулинов [4, 5].

Наиболее часто используется классификация J.N. Gilliam и соавт. [6] для кожной красной волчанки (ККВ), при которой выделяют острую ККВ (ОККВ), подострую ККВ (ПККВ) и хроническую ККВ (ХККВ).

Различные изменения кожи наблюдаются у подавляющего большинства пациентов с СКВ, но эти проявления относятся к наименее систематически изученным аспектам заболевания. Отчасти это связано с отсутствием валидированных в России инструментов для определения активности кожных проявлений, оценки эффективности и переносимости терапии [7].

Имеется множество шкал для оценки кожных проявлений при других воспалительных заболеваниях кожи, включая псориаз и атопическую экзему [8, 9]. Однако ни одна из них не подходит для ККВ, в том числе дерматологический индекс тяжести заболевания (DIDS, the Dermatology Index of Disease Severity), который был разработан как универсальный инструмент для оценки состояния кожи при кожных заболеваниях [10]. Особенности, отличающие ККВ от других дерматологических заболеваний, не позволяют использовать те же индексы для оценки выраженности и исходов поражения кожи и придатков. Эти различия признаны, поскольку ККВ является гетерогенным заболеванием с различными подтипами.

Необходимость количественной характеристики активности поражения и повреждения кожи при СКВ и ККВ послужила причиной создания шкал для их оценки. В 2005 г. группа американских дерматологов разработала и валидировала индекс площади и тяжести кожной волчанки – CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index), который широко используется в клинических исследованиях [11].

Необходимость четкого разграничения признаков поражения кожи, обусловленного активностью СКВ, и связанных с ней необратимых изменений приводит к получению двух разных сумм баллов для каждого пациента. Для оценки активности в CLASI выделены три пункта: эритематозная сыпь с образованием или без образования чешуек и гипертрофией; поражение слизистых; рубцовая алоpecia. Сумма баллов как индекса активности (ИА), так и индекса повреждения (ИП) может варьировать от 0 до 70; более высокое значение означает большую выраженность изменений кожи. К повреждению относятся нарушение пигментации (гипо- и гиперпигментация), рубцевание и атрофия кожи, панникулит, а также рубцовая алоpecia. Примечательно, что ИА может увеличиваться при обострении заболевания или уменьшаться (в период ремиссии), тогда как ИП может только сохранять достигнутое значение или нарастать, так как характеризует необратимые изменения кожи, а в случае, если нарушение пигментации наблюдается более 12 месяцев, ИП удваивается. В работе M.S. Krathen и соавт. [12] надежность CLASI была подтверждена как дерматологами, так и ревматологами.

ИА и ИП CLASI (приложение 1) подсчитывается отдельно для каждой анатомической области в зависимости от выраженности кожно-слизистых проявлений СКВ, но не фиксирует площадь поражения и количество изменений. Следует отметить также и объективность индекса, т. к. в его состав не входят переменные, характеризующие субъективное восприятие качества жизни [13].

Несмотря на все положительные аспекты, индекс CLASI не дает точной оценки тяжести при всех подтипах заболевания.

В 2010 г. группа немецких дерматологов пересмотрела данный индекс и предложила использовать Модифицированный индекс площади и тяжести кожной волчанки – R-CLASI (the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Areas and Severity Index) (приложение 2), который предназначен для оценки активности поражения и повреждения, но отдельно фиксирует анатомическую область (например, лицо, грудь, руки) и значительно большее количество типов высыпаний (эритема, шелушение, гиперкератоз, отек, инфильтрация, подкожные узелки, бляшки, диспигментация, рубцевание, атрофия) на коже [14].

Поражение кожи при СКВ и ККВ часто оказывает крайне негативное влияние на качество жизни пациентов [15]. Для оценки этого влияния используется дерматологический индекс качества жизни – DLQI (Dermatology

Life Quality Index), который применяется и при оценке влияния других кожных заболеваний на качество жизни пациентов (например, при псориазе, псориапевическом артрите, экземе и других; приложение 3) [16, 17]. Он представляет собой опросник из 10 вопросов; ответ на каждый вопрос оценивается от 0 до 3 баллов, что дает возможный диапазон оценок от 0 (отсутствие влияния кожных заболеваний на качество жизни) до 30 (максимальное влияние на качество жизни) [18]. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов. Чем выше сумма баллов, тем больше негативное влияние заболевания на качество жизни [16].

Восприятие образа тела влияет на множество аспектов психосоциального функционирования и, в конечном итоге, на качество жизни людей. Оценка образа тела и качества жизни (BIQLI, Body Image Quality of Life Inventory) использует формат ответов из 7 пунктов, варьирующий от очень негативного (–3) до очень положительного (+3) влияния образа тела на 19 сфер жизни (приложение 4). Большее значение означает лучшее восприятие тела и более высокий уровень удовлетворенности качеством жизни. BIQLI ценен для количественной оценки того, как восприятие образа тела людьми влияет на широкий спектр сфер жизни, включая самоощущение, социальное функционирование, сексуальность, эмоциональное благополучие, питание, физические упражнения, уход за собой и т. д. [19, 20].

Цель исследования

Валидировать индексы CLASI и R-CLASI в российской когорте пациентов с системной красной волчанкой и сопоставить результат их использования с дерматологическими оценками качества жизни.

Материал и методы

В одномоментное исследование было включено 55 пациентов с СКВ (табл. 1), которые обследовались и получали основную терапию в стационарных и амбулаторных условиях на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем. Всем больным до включения в исследование и в процессе наблюдения проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование и заполнялись опросники DLQI и BIQLI.

Диагноз СКВ основывался на классификационных критериях международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. (табл. 2) [21]. Для оценки активности СКВ использовался ИА SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [22]. За отсутствие активности СКВ принималось значение SLEDAI-2K=0 баллов, за низкую активность – SLEDAI-2K=1–5 баллов, за среднюю – SLEDAI-2K=6–10 баллов, за высокую – SLEDAI-2K=11–19 баллов, за очень высокую – SLEDAI-2K>20 баллов [22]. Оценку повреждения органов проводили по ИП SLICC/ACR (Американская коллегия ревматологов, American College of Rheumatology) [23]. За отсутствие повреждений принималось значение ИП=0 баллов, за низкий ИП – 1 балл, за средний ИП – 2–4 балла, за высокий ИП – более 4 баллов [23]. ИА CLASI оценивался по следующим градациям, согласно авторским рекомендациям: легкое, умеренное и тяжелое поражение кожи у пациентов с СКВ соответствовало значениям CLASI 0–9, 10–20 и 21–70 баллов соответственно [24].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры		Пациенты с СКВ (n=55)
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]		30,0 [26,0; 40,0]
Длительность заболевания (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]		7,0 [3,0; 14,0]
Пол: женщины / мужчины, n (%)		45 (81) / 10 (19)
Активность СКВ по индексу SLEDAI-2K, n (%)	отсутствует	1 (2)
	низкая	12 (22)
	средняя	19 (34)
	высокая	17 (31)
	очень высокая	6 (11)
Индекс активности SLEDAI-2k, Ме [25-й; 75-й перцентили]		8,0 [6,0; 13,0]
ИП SLICC, n (%)	повреждение отсутствует	20 (36)
	низкий ИП	16 (29)
	средний ИП	18 (33)
	высокий ИП	1 (2)
ИП SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]		1,0 [0,0; 2,0]
Терапия на момент включения в исследование, n (%)	глюкокортикоиды	55 (100)
	гидроксихлорохин	53 (96)
	иммуносупрессанты	32 (55)
	генно-инженерные биологические препараты	41 (74)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления системной красной волчанки за весь период заболевания и на момент включения в исследование по критериям SLICC, n (%) (n=55)

Критерии	За весь период заболевания	На момент включения в исследование
Острое поражение кожи (в том числе фотосенсибилизация) и подострая кожная красная волчанка	43 (78)	32 (58)
Хроническая кожная волчанка (в т. ч. панникулит, капилляриты, дискоидная красная волчанка)	28 (51)	25 (45)
Язвы слизистых	22 (40)	11 (20)
Нерубцовая алопеция	37 (67)	34 (62)
Неэрозивный артрит	41 (75)	16 (29)
Серозит	18 (33)	8 (15)
Нефрит	21 (38)	15 (27)
Нейропсихические проявления	4 (7)	2 (4)
Гемолитическая анемия	23 (42)	17 (31)
Лейкопения или лимфопения	33(60)	6 (11)
Тромбоцитопения	17 (31)	6 (11)
Иммунологические нарушения	55 (100)	55 (100)
• Антинуклеарные антитела	55 (100)	55 (100)
• Антитела к двуспиральной ДНК	43 (78)	31 (56)
• Антитела к ядерному антигену Sm	10 (18)	10 (18)
• Антифосфолипидные антитела	14 (25)	14 (25)
• Гипокомplementемия	44 (80)	↓ C3 – 27 (49) ↓ C4 – 15 (27)
• Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	2 (4)	1 (2)

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных – частота. Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для корреляционного анализа использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении более двух групп использовали критерий Краскела – Уоллиса.

Таблица 3. Индексы активности CLASI и R-CLASI при различной активности системной красной волчанки по SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили] (n=54)

Индекс активности	Активность по SLEDAI-2K				p
	Низкая (n=12)	Средняя (n=19)	Высокая (n=17)	Очень высокая (n=6)	
CLASI	3,0 [0,0; 9,5]	7,0 [3,0; 20,0]	5,0 [3,0; 8,0]	7,5 [2,0; 15,0]	0,363
R-CLASI	4,0 [0,0; 10,5]	7,0 [3,0; 23,0]	8,0 [4,0; 11,0]	13,0 [3,0; 21,0]	0,422

Примечание: SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); CLASI – индекс площади и тяжести кожной волчанки (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index); R-CLASI – модифицированный индекс площади и тяжести кожной волчанки (the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index)

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. ROC-анализ (receiver operating characteristic) использовался для определения площади под кривой (AUC, area under curve), чувствительности (Se, sensitivity) и специфичности (Sp, specificity) исследуемых параметров. Положительная предсказательная сила (ППС) рассчитывалась по формуле: $ППС = \text{истинно положительные результаты} / (\text{истинно положительные результаты} + \text{ложноположительные результаты}) \times 100\%$. Отрицательная предсказательная сила (ОПС) рассчитывалась по формуле: $ОПС = \text{истинно отрицательные результаты} / (\text{ложноотрицательные результаты} + \text{истинно отрицательные результаты}) \times 100\%$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corp., США).

Результаты

На момент включения в исследование отмечались следующие кожно-слизистые проявления СКВ: ОККВ ($n=25 - 45\%$), ПККВ ($n=12 - 22\%$), ХККВ ($n=25 - 45\%$), алопеция ($n=34 - 62\%$), язвы слизистых ($n=11 - 20\%$) (табл. 2). Медиана ИА CLASI составила 5,0 [2,0; 11,0], а R-CLASI – 7,0 [3,0; 18,0] баллов; медиана ИП – соответственно 5,0 [2,0; 11,0] и 2,0 [0,0; 7,0] балла.

В зависимости от степени активности поражения кожи по CLASI пациенты были разделены на три группы: с легким ($n=39 - 71\%$), умеренным ($n=9 - 16\%$) и тяжелым ($n=7 - 13\%$) поражением.

Медиана ИА CLASI для алопеции составила 2,0 [0,0; 2,0], R-CLASI – 1,0 [0,0; 4,0] балл. Наиболее значимым для пациентов является поражение кожи лица и волосистой части головы, поэтому были пересчитаны ИА CLASI и R-CLASI этой области, их медианы составили 3,0 [1,0; 6,0] и 4,0 [1,0; 10,0] балла соответственно.

В зависимости от активности СКВ по SLEDAI-2K пациенты были разделены на четыре группы без учета 1 пациента с отсутствием активности. Медианы ИА CLASI и R-CLASI в зависимости от активности СКВ по SLEDAI-2K представлены в таблице 3; различия между группами не были статистически значимыми.

В зависимости от значения ИП SLICC/ACR пациенты были разделены на четыре группы; ИП CLASI и R-CLASI для этих групп представлены в таблице 4.

Статистически значимых различий между CLASI и R-CLASI при разном уровне активности СКВ по SLEDAI-2K не выявлено, однако ИП CLASI был выше у пациентов с большими значениями ИП SLICC/ACR ($p=0,044$). Подобная тенденция выявлена также для ИП R-CLASI

Таблица 4. Индексы повреждения CLASI и R-CLASI при разных значениях индекса повреждения SLICC/ACR, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=55)

Индекс повреждения	ИП SLICC/ACR				p
	Повреждение отсутствует (n=20)	Низкий ИП (n=16)	Средний ИП (n=18)	Высокий ИП (n=1)	
CLASI	1,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 6,0]	6,0 [0,0; 10,0]	20,0 [20,0; 20,0]	0,044
R-CLASI	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 3,5]	4,0 [0,0; 7,0]	14,0 [14,0; 14,0]	0,059*

Примечание: ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); CLASI – индекс площади и тяжести кожной волчанки (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index); R-CLASI – модифицированный индекс площади и тяжести кожной волчанки (the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index)

Таблица 5. Значения индексов активности и повреждения CLASI и R-CLASI в зависимости от активности системной красной волчанки по SLEDAI-2k и величины индекса повреждения SLICC/ACR, пересчитанных для кожи и слизистых, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Индексы активности CLASI и R-CLASI			Индексы повреждения CLASI и R-CLASI		
Низкая активность СКВ по SLEDAI-2K, пересчитанная для кожи и слизистых (n=46)	Средняя активность СКВ по SLEDAI-2K, пересчитанная для кожи и слизистых (n=9)	p	ИП SLICC/ACR кожи и слизистых = 0 (n=44)	Низкий ИП SLICC/ACR кожи и слизистых (n=11)	p
CLASI=4,0 [2,0; 8,0]	CLASI=10,0 [8,0; 16,0]	0,003	CLASI=0,0 [0,0; 4,0]	CLASI=12,0 [9,0; 20,0]	<0,0001
R-CLASI=4,5 [2,0; 11,0]	R-CLASI=18,0 [14,0; 31,0]	0,003	R-CLASI=0,0 [0,0; 2,0]	R-CLASI=7,0 [5,0; 11,0]	<0,05

Примечание: CLASI – индекс площади и тяжести кожной волчанки (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index); R-CLASI – модифицированный индекс площади и тяжести кожной волчанки (the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index); СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology);

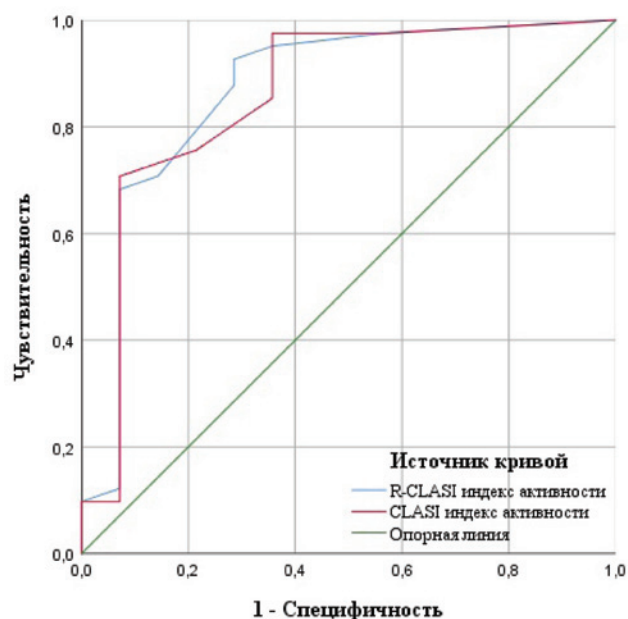
($p=0,059$), однако эти различия не достигали статистической значимости.

Отдельно сопоставлены значения индексов CLASI и R-CLASI с суммами баллов, полученных только в кожно-слизистых доменах SLEDAI-2K и ИП SLICC/ACR (табл. 5). В SLEDAI-2K в данный домен вошли высыпания на коже (оцениваются 2 баллами), язвы слизистых оболочек (2 балла), алопеция (2 балла); таким образом, максимальное значение может быть равно 6 баллам, минимальное – 0 баллам. При использовании для оценки только этих показателей низкая активность (SLEDAI-2K=1–5 баллов) наблюдалась у 46 пациентов, средняя (SLEDAI-2K=6–10 баллов) – у 9 пациентов. В ИП SLICC/ACR в поражение кожи включены: рубцовая хроническая алопеция (1 балл); обширное рубцевание кожи или панникулит, кроме волосистой части и подушечек пальцев (1 балл); изъязвления кожи, не связанные с тромбозом, в течение 6 месяцев и более (1 балл); минимальный суммарный счет – 0 баллов, максимальный – 3 балла. При этом необратимые повреждения в кожном домене отсутствовали (ИП=0 баллов) у 44 пациентов, и у 11 больных СКВ ИП оказался низким (1 балл).

Был проведен ROC-анализ ИА CLASI и R-CLASI в зависимости от наличия активного поражения кожи на момент обследования у пациентов с СКВ. Оценка качества применения CLASI и R-CLASI по данным ROC-анализа показала, что AUC для CLASI составляет 0,859 (0,727–0,991) ($p<0,0001$), а для R-CLASI – 0,868 (0,738–0,997) ($p<0,0001$) (рис. 1). При точке отсечения 1,5 чувствительность ИА CLASI составляет 98%, специфичность – 64%, ППС – 98%, ОПС – 64%. В свою очередь при точке отсечения 2,5 чувствительность ИА R-CLASI составляет 93%, специфичность – 71%, ППС – 90%, ОПС – 71%.

Проведен ROC-анализ ИП CLASI и R-CLASI у больных СКВ с необратимыми поражениями кожи по ИП SLICC/ACR. Оценка качества применения CLASI

и R-CLASI по данным ROC-анализа показала, что AUC для CLASI составляет 0,943 (0,877–1,000) ($p<0,0001$), а для R-CLASI – 0,940 (0,880–1,000) ($p<0,0001$) (рис. 2). При точке отсечения 5,0 чувствительность ИП CLASI составляет 91%, специфичность – 86%, ППС – 91%, ОПС – 86%. При точке отсечения 3,5 чувствительность ИП R-CLASI составляет 91%, специфичность – 86%, ППС – 91%, ОПС – 86%.

**Рис. 1.** Чувствительность и специфичность индексов активности CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) и R-CLASI (the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) у больных системной красной волчанкой с активным поражением кожи

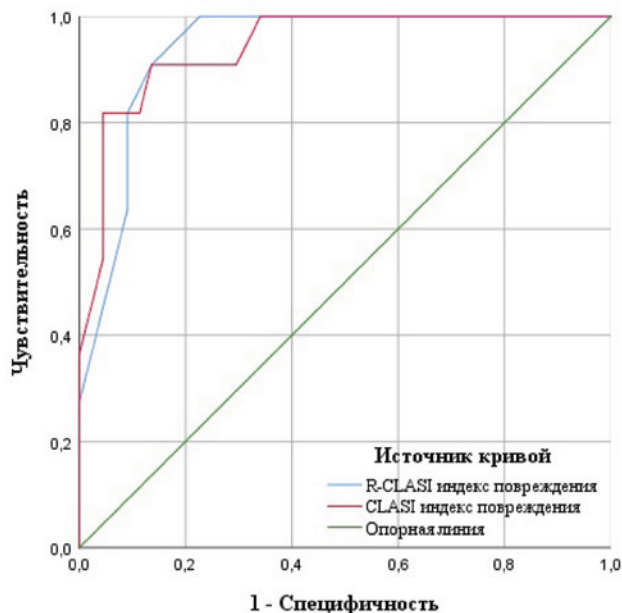


Рис. 2. Чувствительность и специфичность индексов повреждения CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) и R-CLASI (the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) у больных системной красной волчанкой с необратимым поражением кожи

При проведении корреляционного анализа (табл. 6) статистически значимой взаимосвязи между активностью по SLEDAI-2K и итоговым значением ИА CLASI и R-CLASI выявлено не было ($p>0,05$), поэтому использовали также пересчитанный SLEDAI-2K только для поражения кожи и слизистых.

Проанализирована связь между качеством жизни и ИА CLASI и R-CLASI. Медиана суммы баллов по опроснику DLQI составила 5,0 [2,0; 7,0], по BIQLI – 0,78 [–0,97; 2,57]. ИА CLASI и R-CLASI коррелировали со счетом в кожно-слизистом домене SLEDAI-2K, наличием при осмотре поражения кожи, слизистых, а ИА R-CLASI коррелировал также с обнаружением алопеции. ИП CLASI и R-CLASI коррелировали с суммарным счетом как в кожном домене, так и в полном ИП SLICC/ACR, а также со счетом по опроснику DLQI, но не BIQLI (табл. 6). Ответы на некоторые вопросы DLQI и BIQLI зависели от ИА CLASI и R-CLASI, статистически значимые корреляции представлены в таблице 6. Линейная взаимосвязь суммы баллов в опроснике DLQI и ИА CLASI приближалась к уровню статистической значимости ($r_s=0,26$; $p=0,052$). При анализе опросников особый вклад внесли вопросы DLQI, оценивающие влияние поражения кожи на ощущение смущения или неловкости, выход из дома, социальную жизнь или досуг, а также сложности лечения (приложение 3). Индекс BIQLI не коррелировал с ИА и ИП CLASI и R-CLASI, однако статистическую ценность имели вопросы BIQLI, которые отражали изменение восприятия тела и качества жизни больных в отношениях с членами семьи, настроение, удовлетворенность жизнью и уверенность в повседневной жизни (приложение 4). При этом выявлена отрицательная корреляция с ИА CLASI и R-CLASI, что свидетельствует о необходимости эмоциональной поддержки пациентов с поражением кожи и слизистых. ИП CLASI и R-CLASI статистически значимо коррелировали с результатом оценки по опроснику DLQI ($p=0,02$ и $p=0,007$ соответственно).

Таблица 6. Анализ корреляции индексов активности и повреждения CLASI и R-CLASI со SLEDAI-2k, индексом повреждения SLICC/ACR, DLQI, BIQLI

Параметры	Индексы активности (r_s ; p)	
	CLASI	R-CLASI
ИА SLEDAI-2K	$r_s=0,14$; $p=0,322$	$r_s=0,181$; $p=0,185$
ИА SLEDAI-2K, пересчитанный для кожи и слизистых	$r_s=0,54$; $p<0,0001$	$r_s=0,57$; $p<0,0001$
Поражение кожи на момент осмотра	$r_s=0,54$; $p=0,0002$	$r_s=0,56$; $p=0,0001$
Поражение слизистых на момент осмотра	$r_s=0,40$; $p=0,002$	$r_s=0,45$; $p=0,0005$
Алопеция на момент осмотра	$r_s=0,25$; $p=0,06$	$r_s=0,30$; $p=0,03$
DLQI	$r_s=0,26$; $p=0,052^*$	$r_s=0,24$; $p=0,07$
BIQLI	$r_s=-0,09$; $p=0,47$	$r_s=-0,107$; $p=0,44$
Отношения с семьей	$r_s=-0,28$; $p=0,039$	–
Чувство смущения и неловкости	$r_s=0,30$; $p=0,03$	$r_s=0,32$; $p=0,01$
Повседневная деятельность	$r_s=0,35$; $p=0,008$	$r_s=0,36$; $p=0,007$
Выбор одежды	$r_s=0,28$; $p=0,04$	$r_s=0,38$; $p=0,04$
Социальная жизнь	$r_s=0,38$; $p=0,004$	$r_s=0,40$; $p=0,002$
Сложности лечения	$r_s=0,43$; $p=0,001$	$r_s=0,40$; $p=0,002$
	CLASI алопеция	R-CLASI алопеция
Алопеция на момент осмотра	$r_s=0,682$; $p<0,0001$	$r_s=0,62$; $p<0,0001$
Настроение	$r_s=-0,23$; $p=0,09$	$r_s=-0,28$; $p=0,04$
Удовлетворенность жизнью	$r_s=-0,28$; $p=0,04$	$r_s=-0,26$; $p=0,05^*$
	CLASI кожи головы	R-CLASI кожи головы
ИА SLEDAI-2k	$r_s=0,22$; $p=0,1$	$r_s=0,28$; $p=0,03$
ИА SLEDAI-2k, пересчитанный для кожи и слизистых	$r_s=0,61$; $p<0,0001$	$r_s=0,63$; $p<0,0001$
Индекс повреждения		
	CLASI	R-CLASI
ИП SLICC/ACR	$r_s=0,37$; $p=0,005$	$r_s=0,34$; $p=0,01$
ИП SLICC/ACR, пересчитанный для кожи и слизистых	$r_s=0,64$; $p<0,0001$	$r_s=0,63$; $p<0,0001$
DLQI	$r_s=0,30$; $p=0,02$	$r_s=0,35$; $p=0,007$
BIQLI	$r_s=-0,14$; $p=0,28$	$r_s=-0,12$; $p=0,38$
	CLASI рубцовая алопеция	R-CLASI рубцовая алопеция
ИП SLICC/ACR	$r_s=0,13$; $p=0,33$	$r_s=0,13$; $p=0,34$
ИП SLICC/ACR, пересчитанный для кожи и слизистых	$r_s=0,49$; $p=0,001$	$r_s=0,46$; $p=0,0003$

Примечание: CLASI – индекс площади и тяжести кожной волчанки (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index); R-CLASI – модифицированный индекс площади и тяжести кожной волчанки (the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index); ИА – индекс активности; SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); DLQI – дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index); BIQLI – оценка образа тела и качества жизни (Body Image Quality of Life Inventory); ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology)

Обсуждение

Целью настоящего исследования стала проверка индексов CLASI и R-CLASI на непротиворечивость и полноту (валидность) у пациентов с СКВ. Индекс CLASI был разработан для описания большинства подтипов ККВ, за исключением редких проявлений ККВ и СКВ, таких как волчаночный панникулит или буллезная волчанка. Поскольку СКВ — это заболевание, которое может проявляться изменчивым поражением кожи и слизистых, важно, чтобы шкала по оценке была количественной и позволяла отслеживать динамику с течением времени [25].

ИА и ИП CLASI и R-CLASI при СКВ и ККВ являются хорошим инструментом для количественного определения выраженности вовлечения кожи в патологический процесс. Индекс CLASI не дает точной оценки активности клинических проявлений вовлечения кожи и слизистой при всех подтипах ККВ, тогда как в ИА R-CLASI были внесены характеристики, более точно описывающие поражение кожи у пациентов с СКВ, такие как отек/инфильтрация, подкожная индурация/изъязвление [14].

Изначально CLASI был валидирован дерматологами, а затем — ревматологами [12, 13]. Он продемонстрировал надежность при использовании в многоцентровых исследованиях, поскольку наблюдалась отличная меж- и внутриклассовая достоверность как по ИА, так и по ИП CLASI [13, 24]. Валидность CLASI была подтверждена сильной корреляцией между классическими показателями активности и кожно-слизистым показателем в SLEDAI, а также между счетом повреждения кожи в CLASI и оценкой кожного домена по ИП SLICC/ACR [26]. В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий между CLASI и R-CLASI в зависимости от активности по SLEDAI-2K, однако наблюдалась статистически значимая взаимосвязь активности в кожно-слизистом домене SLEDAI-2K с активностью процесса по CLASI и R-CLASI (табл. 4). Более того, оба индекса были выше при умеренной, чем при низкой активности по SLEDAI-2K в кожно-слизистом домене ($p=0,003$). Отмечалась также ассоциация оценки повреждения по CLASI и R-CLASI с кожным доменом в ИП SLICC/ACR ($p<0,0001$ и $p<0,05$ соответственно; табл. 5).

Результаты ROC-анализа показали, что ИА CLASI имеет большую чувствительность (98% против 93%), но меньшую специфичность (64% против 71%), чем ИА R-CLASI, тогда как чувствительность и специфичность ИП CLASI и R-CLASI были сопоставимыми. Полученные данные наглядно свидетельствуют о том, что активность поражения и повреждение кожи при СКВ следует оценивать по CLASI и R-CLASI, а не по SLEDAI-2K и ИП SLICC/ACR. Важно, что ИА и ИП CLASI и R-CLASI отдельно оценивают локализацию изменений.

Преимущества использования индексов CLASI и R-CLASI заключаются в следующем:

- **Объективность:** использование стандартизованных индексов позволяет получить более объективную оценку кожных проявлений СКВ, что может быть особенно важным при оценке эффективности лечения.
- **Отзывчивость:** эти индексы имеют высокую чувствительность к изменениям состояния кожи, что позволяет быстро определить эффективность терапии и внести соответствующие коррективы в лечебный план.

- **Стандартизация:** использование стандартизованных индексов повышает точность и сопоставимость оценок между различными клиниками и исследовательскими центрами, что облегчает сравнение результатов исследований.

Индексы CLASI и R-CLASI отражают уровень активности поражения и тяжести повреждения кожи, при этом более высокие их значения указывают на более выраженные изменения кожи и значительное влияние этих проявлений на общее самочувствие больных СКВ. Индексы CLASI и R-CLASI могут быть соотнесены и с изменениями качества жизни, но при этом являются объективным методом оценки поражения кожи. Решение проблем качества жизни имеет важное значение при лечении пациентов с кожными проявлениями СКВ [27]. В нашем исследовании у пациентов с СКВ впервые в России были применены индексы оценки качества жизни DLQI и BQLI, которые подтвердили, что поражение кожи оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Отмечена статистически значимая корреляция ИА CLASI и R-CLASI с отдельными вопросами опросника DLQI, что свидетельствует о влиянии поражения кожи на восприятие тела и качество жизни больных СКВ (табл. 6). Пациенты с высокими значениями DLQI и отрицательными значениями BQLI часто испытывают ощущение смущения, неловкости, сложности при выполнении повседневных задач и ограничения в социальной жизни. В настоящем исследовании выявлена отрицательная корреляция ИА CLASI и R-CLASI с отдельными пунктами опросника BQLI, что указывает на необходимость не только эмоциональной поддержки и внимания к психологическому состоянию пациентов с поражением кожи, но и назначения адекватного лечения для улучшения качества жизни этих пациентов.

Заключение

Индексы CLASI и R-CLASI отражают уровень активности поражения и тяжести повреждения кожи, при этом более высокие значения этих индексов указывают на более выраженные изменения кожи и значительное их влияние на общее самочувствие больных СКВ. Пациенты с высокими значениями этих индексов часто испытывают ощущение смущения, неловкости, сложности при выполнении повседневных задач и ограничения в социальной жизни. Для оценки выраженности поражения кожи и слизистых у пациентов с СКВ на территории Российской Федерации целесообразно использование индексов CLASI и R-CLASI.

Исследование проводилось в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003. Исследование одномоментное, одобрено комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 25 от 15.12.2022).

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. Бадюкин ВВ (ред.). Ревматология. Клинические лекции. М.: Литтера; 2012. [Badokin VV (ed.). Rheumatology. Clinical lectures. Moscow: Littera; 2012 (In Russ.).]
3. Kuhn A, Wenzel J, Bijl M. Lupus erythematosus revisited. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):97-112. doi: 10.1007/s00281-015-0550-0
4. Deng GM, Tsokos GC. Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):663-669. doi: 10.1038/nrrheum.2015.106
5. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
6. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:471-475. doi: 10.1016/s0190-9622(81)80261-7
7. Шумилова АА, Травкина ЕИ, Решетняк ТМ. Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть I: классификация, этиология, патогенез. *Современная ревматология.* 2022;16(3):7-13. [Shumilova AA, Travkina EI, Reshetnyak TM. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 1: Classification, etiology, pathogenesis. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(3):7-13 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-7-13
8. Ahmad Fadzil MH, Ihtatho D, Mohd Affandi A, Hussein SH. Objective assessment of psoriasis erythema for PASI scoring. *J Med Eng Technol.* 2009;33(7):516-524. doi: 10.1080/07434610902744074
9. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: An interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-1357. doi: 10.1111/bjd.13662
10. Faust HB, Gonin R, Chuang TY, Lewis CW, Melfi CA, Farmer ER. Reliability testing of the dermatology index of disease severity (DIDS). An index for staging the severity of cutaneous inflammatory disease. *Arch Dermatol.* 1997;133(11):1443-1448.
11. Albrecht J, Werth VP. Development of the CLASI as an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol Ther.* 2007;20(2):93-101. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00117.x
12. Krathen MS, Dunham J, Gaines E, Junkins-Hopkins J, Kim E, Kolasinski SL, et al. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: Expansion for rheumatology and dermatology. *Arthritis Rheum.* 2008;59(3):338-344. doi: 10.1002/art.23319
13. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):889-894. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x
14. Kuhn A, Meuth AM, Bein D, Amler S, Beissert S, Böhm M, et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): A modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2010;163(1):83-92. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09799.x
15. Sprow G, Dan J, Merola JF, Werth VP. Emerging therapies in cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:968323. doi: 10.3389/fmed.2022.968323
16. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) — A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
17. Григорян НС, Мельниченко АБ, Кочергин НГ. Семейный дерматологический индекс качества жизни. *Доктор.Ру.* 2011;3(62):53-56. [Grigoryan NS, Melnichenko AB, Kochergin NG. Family dermatological index of quality of life. *Doctor.Ru.* 2011;3(62):53-56 (In Russ.).]
18. Cardiff University Department of Dermatology. URL: www.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/ (Accessed: 19th February 2019).
19. Cash TF, Fleming EC. The impact of body image experiences: Development of the body image quality of life inventory. *Int J Eat Disord.* 2002;31(4):455-460. doi: 10.1002/eat.10033
20. Баранская ЛТ, Ткаченко АЕ, Татаурова СС. Адаптация методики исследования образа тела в клинической психологии. *Образование и наука.* 2008;3(3):63-69. [Baranskaya LT, Tkachenko AE, Tataurova SS. Adaptation of the methodology of body image research in clinical psychology. *The Education and Science Journal.* 2008;3(3):63-69 (In Russ.).]
21. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
22. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-291.
23. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
24. Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, Okawa J, Coley C, Taylor L, et al. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2011;147(2):203-208. doi: 10.1001/archdermatol.2010.435
25. Chakka S, Krain RL, Concha JSS, Chong BF, Merola JF, Werth VP. The CLASI, a validated tool for the evaluation of skin disease in lupus erythematosus: A narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(5):431. doi: 10.21037/atm-20-5048
26. Al'E'd A, Aydin POA, Al Mutairi N, AlSaleem A, Sonmez HE, Henrickson M, et al. Validation of the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index and pSkinindex27 for use in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000275. doi: 10.1136/lupus-2018-000275
27. Klein R, Moghadam-Kia S, Taylor L, Coley C, Okawa J, LoMonico J, et al. Quality of life in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(5):849-858. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.008

Шумилова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

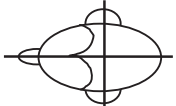
Чельдиева Ф.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Нурбаева К.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

Травкина Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6399-8766>

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

Приложение 1. Индекс площади и тяжести кожной волчанки (CLASI, Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) [11]

Активность			Повреждение		
Анатомическая локализация	Эритема	Образование чешуек/ Гипертрофия	Нарушение пигментации	Рубцевание/ Атрофия/ Панникулит	Анатомическая локализация
	0 – отсутствует 1 – розовая; бледная эритема 2 – красная 3 – темно-красная; багровая/ синюшная/ покрытая струпом/ с геморрагиями	0 – отсутствует 1 – образование чешуек 2 – бородавчатые изменения/ гипертрофия		0 – отсутствует 1 – рубцевание 2 – тяжелое атрофическое рубцевание или панникулит	
Волосистая часть головы				См. ниже	Волосистая часть головы
Уши					Уши
Нос, включая область скуловых дуг					Нос, включая область скуловых дуг
Остальные части лица					Остальные части лица
Область декольте					Область декольте
Задняя поверхность шеи и/или плечи					Задняя поверхность шеи и/или плечи
Грудь					Грудь
Живот					Живот
Спина, ягодицы					Спина, ягодицы
Руки					Руки
Кисти					Кисти
Ноги					Ноги
Стопы					Стопы
Слизистая оболочка			Нарушения пигментации		
Слизистая оболочка (осмотр при соответствующих жалобах)			Сохраняющиеся длительные нарушения пигментации после острого поражения (при наличии жалоб отметьте соответствующий пункт)		
0 – отсутствует 1 – поражение или язвы			1. Нарушение пигментации обычно длится менее 12 месяцев (индекс нарушений сохраняется прежним, см. выше) 2. Нарушение пигментации длится более 12 месяцев (индекс нарушений удваивается)		
Алоpecia 					
Недавно появившаяся потеря волос (со слов пациента, в течение последних 30 дней)			Внимание! Если рубцующиеся и нерубцующиеся изменения сочетаются в одном поражении, пожалуйста, учтите оба		
1 – Да 0 – Нет					
Разделите волосистую часть головы на 4 квадранта, как показано на рисунке. Разделяющая линия между правой и левой стороной проходит посередине головы. Разделяющая линия между лицевой и затылочной областями проходит по верхним точкам ушных раковин. При наличии изменений в области квадранта эта область считается пораженной.					
Алоpecia (клинически без рубцевания)			Рубцевание волосистой части головы (по результатам осмотра)		
0 – отсутствует 1 – диффузная, невоспалительного характера 2 – локальная с захватом 1 квадранта 3 – локальная с захватом более 1 квадранта			0 – отсутствует 1 – в 1 квадранте 2 – в 2 квадрантах 3 – в 3 квадрантах 4 – захватывает весь череп		
Суммарный индекс активности (для получения суммарного индекса активности, пожалуйста, сложите все баллы с левой стороны таблицы, в том числе из пунктов Эритема, Гипертрофия, Поражение слизистых оболочек, Алоpecia)			Суммарный индекс повреждения (для получения суммарного индекса повреждения, пожалуйста, сложите все баллы с правой стороны таблицы, в том числе из пунктов Нарушение пигментации, Рубцевание/Атрофия/Панникулит, Рубцевание волосистой части головы)		

Приложение 2. Модифицированный индекс площади и тяжести кожной волчанки (R-CLASI, the Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Areas and Severity Index) [14]

Модифицированный индекс площади и тяжести кожной волчанки

Дата ДД-ММ-ГГГГ

ФИО пациента

ВИЗИТ

№ визита

Дата рождения (ГГГГ)

Пол

Муж.

Жен.

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ

Укажите значение в каждой графе, которое отражает наиболее значимое СКВ-специфическое поражение

ПОРАЖЕНИЕ	АКТИВНОСТЬ				ПОВРЕЖДЕНИЕ	
	Эритема	Шелушение/ гиперкератоз	Отек/ инфильтрация	Подкожные узлы/бляшки	Диспигментация	Рубцевание/ атрофия
	0 отсутствует 1 розовая, бледная 2 красная 3 темно-красная, багровая/ синюшная/ покрытая струпом/ с геморрагиями	0 отсутствует 1a ограниченное кольцевидное/ папулосквамозное псориазоподобное шелушение 1b ограниченное плотносоединенное шелушение/ фолликулярная закупорка 2 бородавчатый гиперкератоз	0 отсутствует 1 незначительный, только пальпируемый 2 пальпируемый и видимый	0 отсутствует 1 подкожная индукция 2 изъязвление подкожных узлов/бляшек	0 отсутствует 1a гипопигментация 1b гиперпигментация 2 гипо- и гиперпигментация	0 отсутствует 1 исходное рубцевание 2a тяжелое стойкое/ атрофическое/ червеобразное рубцевание 2b липатрофия
ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ	Волосистая часть головы					
	Уши					
	Нос и/или область скуловых дуг					
	Губы					
	Остальные области лица					
	Область декольте					
	Задняя поверхность шеи и/или плечи					
	Грудь					
	Живот					
	Спина, ягодицы					
	Руки					
	Кисти					
Ноги						
Стопы						
Суммарное значение каждого поражения					Суммарное значение каждого поражения	
Индекс активности				Индекс повреждения		

Стр. 1

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Укажите значение в каждой графе, которое отражает наиболее значимое СКВ-специфическое поражение

		АКТИВНОСТЬ		
		Эритематозное поражение	Ороговение	Эрозия/изъязвление
ПОРАЖЕНИЕ	0 отсутствует	0 отсутствует	0 отсутствует	0 отсутствует
	1 эритематозное поражение	1 белое ороговение или ороговение по типу красного плоского лишая	1 эрозия	2 изъязвление
ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ	Слизистая оболочка щеки			
	Твердое и мягкое небо			
	Другая локализация			
	Суммарное значение каждого поражения			
Индекс активности				

АЛОПЕЦИЯ

АКТИВНОСТЬ	
Диффузная алоpecia (клинически нерубцующаяся алоpecia)	
0 отсутствует	
1 легкая диффузная алоpecia	
2 умеренная диффузная алоpecia с очагами тотальной алоpecia	
3 тяжелая диффузная алоpecia, поражающая всю волосистую часть головы	
«Волчаночные волосы» = «симптом обломанных волос» (клинически нерубцующаяся алоpecia)	
0 отсутствует	
3 тонкие, легкие волосы, которые легко обламываются над поверхностью волосистой части головы (особенно по передней линии и/или по периметру роста волос)	
Индекс активности	

ОБЩИЙ ИНДЕКС АКТИВНОСТИ

Для получения общего Индекса активности, пожалуйста, суммируйте баллы со всей левой половины шкалы, в том числе для поражения кожи, поражения слизистых оболочек и нерубцующейся алоpecia.

Стр. 2

АЛОПЕЦИЯ**ПОВРЕЖДЕНИЕ****Рубцующаяся алоpecia**

Пожалуйста, оцените в процентах (0–100%) наличие рубцующейся алоpecia в каждой из 4 областей (a, b, c, d – см. рисунок выше)

- a) Левая сторона: _____ %
 b) Правая сторона: _____ %
 c) Макушка: _____ %
 d) Затылок: _____ %

Рассчитайте индекс рубцующейся алоpecia (используя процент поражения из графы выше):

- a) Левая сторона: «оцененный процент» $\times 0,18 =$ _____ %
 b) Правая сторона: «оцененный процент» $\times 0,18 =$ _____ %
 c) Макушка: «оцененный процент» $\times 0,40 =$ _____ %
 d) Затылок: «оцененный процент» $\times 0,24 =$ _____ %

Пожалуйста, сложите **a + b + c + d** = _____ %

Выберите соответствующую категорию для суммы **a + b + c + d**:

- 0 Отсутствует
 1 <5%
 2 5–9%
 3 10–24%
 4 25–49%
 5 50–74%
 6 75–100%

Индекс повреждения**ОБЩИЙ ИНДЕКС ПОВРЕЖДЕНИЯ**

Для получения общего Индекса повреждения, пожалуйста, суммируйте баллы со всей правой половины шкалы, в том числе для поражения кожи и рубцующейся алоpecia.

Приложение 3. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI, Dermatology Life Quality Index) [16]

Цель этого опросника – оценить, какое влияние оказывало на Вашу жизнь кожное заболевание НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ. Пожалуйста, отметьте галочкой одну ячейку для каждого вопроса.

1. На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или жжение кожи?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет
2. На протяжении последней недели насколько сильно Вы чувствовали смущение или неловкость из-за состояния Вашей кожи?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет
3. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет ☐ Ко мне не относится
4. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы одевали?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет ☐ Ко мне не относится
5. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную жизнь или досуг?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет ☐ Ко мне не относится
6. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет ☐ Ко мне не относится
7. На протяжении последней недели полностью ли состояние Вашей кожи не позволяло Вам работать или учиться?	☐ Да ☐ Нет ☐ Ко мне не относится
Если «Нет», то в какой степени на протяжении последней недели состояние Вашей кожи было проблемой для Вашей работы или обучения?	☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет
8. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером(-шей) или Вашими близкими друзьями или родственниками?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет ☐ Ко мне не относится
9. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших каких бы то ни было сексуальных проблем?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет ☐ Ко мне не относится
10. На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?	☐ Очень сильно ☐ Сильно ☐ Незначительно ☐ Совсем нет ☐ Ко мне не относится

Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на КАЖДЫЙ вопрос. Спасибо.

Приложение 4. Оценка образа тела и качества жизни (BIQLI, Body Image Quality of Life Inventory) [19]

–3	–2	–1	0	+1	+2	+3				
Резко отрицательный эффект	Отрицательный эффект	Легкий отрицательный эффект	Не влияет	Легкий положительный эффект	Положительный эффект	Резко положительный эффект				
1	Мои чувства собственного достоинства и самоуважения			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
2	Моя состоятельность как женщины/мужчины			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
3	Отношения с лицами моего пола			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
4	Отношения с лицами противоположного пола			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
5	Когда я встречаю новых людей			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
6	На работе (учебе)			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
7	Отношения с друзьями			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
8	Отношения с членами моей семьи			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
9	Мое настроение каждый день			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
10	Моя удовлетворенность жизнью			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
11	Моя состоятельность как сексуального партнера			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
12	Моя удовлетворенность сексуальной жизнью			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
13	Возможность контролировать, что и сколько я ем			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
14	Моя способность контролировать свой вес			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
15	Моя физическая активность			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
16	Желание сделать то, что может привлечь внимание к моей внешности			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
17	Мой ежедневный уход за собой (одеться, подготовиться к предстоящему дню)			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
18	Насколько уверенно я чувствую себя в повседневной жизни			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
19	Насколько я счастлив(а) в повседневной жизни			–3	–2	–1	0	+1	+2	+3

Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20 — новая форма аутовоспалительной патологии. Обзор литературы и описание случаев

Е.С. Федоров¹, С.О. Салугина¹, Е.Ю. Захарова², А.Н. Шаповаленко¹,
С.Г. Раденска-Лоповок³, В.Г. Маткава¹, А.Н. Арефьева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Research Centre for Medical Genetics 115522, Russian Federation, Moscow, Moskorechye str., 1
³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Федоров Евгений Станиславович, evg2103@mail.ru
Contacts: Evgeny Fedorov, evg2103@mail.ru

Поступила 25.10.2023
Принята 04.03.2024

Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20 — наследственное аутовоспалительное заболевание (AB3), относящееся к группе убиквитинопатий, обусловленное мутацией гена *TNFAIP3*, кодирующего белок A20 с аутосомно-доминантным механизмом наследования, клиническая картина которого напоминает болезнь Бехчета (ББ). В основе патогенеза лежит снижение на 50% функции белка-ингибитора ядерного фактора каппа-би NFκB, что приводит к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов. Заболевание дебютирует, как правило, в детском возрасте. В клинической картине наряду с рецидивирующим афтозным стоматитом и афтами гениталий, возникающими у большинства пациентов, имеет место воспалительное поражение кишечника. Поражение глаз отмечается реже, чем при спорадической ББ. Кроме того, в клинической картине возможно наличие артрита, кожных сыпей, поражения сердечно-сосудистой системы (перикардита), лихорадки. Наблюдается повышение острофазовых маркеров; в отличие от «классических» AB3, отмечается высокая частота обнаружения аутоантител. Может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку (СКВ), аутоиммунный тиреоидит, гепатит и др. Представлено описание двух пациентов, проведено сопоставление с другим пациентом из России, описанным ранее. У всех пациентов отмечалось афтозное поражение рта и гениталий, симптомы, указывающие на поражение кишечника, которое доминировало в одном случае. У одного из пациентов доминировало поражение суставов в виде тяжелого полиартрита в сочетании с иммунологическими проявлениями, характерными для СКВ. У пациента с преимущественным поражением слизистых и кишечника выраженный клинический эффект достигнут при назначении ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба; у пациентки с симптоматикой, напоминавшей СКВ, — при назначении анти-B-клеточного препарата ритуксимаба.

Ключевые слова: генетика, аутовоспалительные заболевания, ген *TNFAIP3*, гаплонедостаточность A20, релопатии, болезнь Бехчета

Для цитирования: Федоров ЕС, Салугина СО, Захарова ЕЮ, Шаповаленко АН, Раденска-Лоповок СГ, Маткава ВГ, Арефьева АН. Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20 — новая форма аутовоспалительной патологии. Обзор литературы и описание случаев. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):216–226.

MONOGENIC FAMILIAL AUTOINFLAMMATORY BEHÇET-LIKE SYNDROME/HAPLOINSUFFICIENCY A20 SYNDROME IS A NEW FORM OF AUTOINFLAMMATORY PATHOLOGY. LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF CASES

Evgeny S. Fedorov¹, Svetlana O. Salugina¹, Ekaterina Yu. Zakharova², Anna N. Shapovalenko¹,
Stefka G. Radenska-Lopovok³, Valeriia G. Matkava¹, Alia N. Arefieva¹

Monogenic familial autoinflammatory Behçet-like syndrome/haploinsufficiency A20 syndrome is a hereditary auto-inflammatory disease from the group of ubiquitinopathies which are caused by a mutation of the *TNFAIP3* gene encoding the A20 protein with an autosomal dominant inheritance mechanism and clinical picture similar to Behçet's disease. Pathogenesis is based on a 50% function decreasing of the nuclear factor inhibitor protein NFκB, what leads to overexpression of proinflammatory cytokines. The disease onset is usually in childhood. Clinical features are presented with recurrent aphthous stomatitis and genital aphthae in most patients and also inflammatory bowel damage is noted. Eye damage is noted rarely than in sporadic Behçet's disease. In addition, the clinical picture may be presented with arthritis, skin rashes, lesions of the cardiovascular system (pericarditis), fever. Increasing of acute-phase markers is noticed, there is a high frequency of autoantibodies detection in contrast with "classic" autoinflammatory diseases. It can be combined with other autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus (SLE), autoimmune thyroiditis, hepatitis, etc.). The description of two patients and comparison with another patient from Russia who was described earlier are presented. All patients had aphthous stomatitis and genital aphthae, intestinal inflammation symptoms, which was dominating in one of the patients. Another patient had severe polyarthritis in combination with immunological manifestations which were typical for SLE. The first patient had a good clinical response with the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab, the second patient — the anti-B cell drug rituximab.

Key words: genetics, autoinflammatory diseases, *TNFAIP3* gene, A20 haploinsufficiency, relopathies, Behçet's disease
For citation: Fedorov ES, Salugina SO, Zakharova EYu, Shapovalenko AN, Radenska-Lopovok SG, Matkava VG, Arefieva AN. Monogenic familial autoinflammatory Behçet-like syndrome/haploinsufficiency A20 syndrome is a new form of autoinflammatory pathology. Literature review and description of cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):216–226 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-216-226

Учение об аутовоспалении и моногенных аутовоспалительных заболеваниях (АВЗ) не случайно получило развитие прежде всего в рамках ревматологии. Это связано не только с тем, что механизмы аутовоспаления, обусловленные дисфункцией системы врожденного/естественного иммунитета, играют ведущую роль в патогенезе ряда классических ревматических заболеваний (системного ювенильного артрита (сЮА), болезни Стилла взрослых, подагры и многих других), но также и с тем, что клиническая картина ряда АВЗ во многом напоминает ревматическую патологию [1–3]. Данный факт привлек к себе внимание уже в начале эры изучения АВЗ. Так, синдром CINCA/NOMID (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) был первоначально описан как вариант сЮА [4]. В дальнейшем в ряду АВЗ выделена новая группа – интерферопатии: оказалось, что мутации в генах, обуславливающих развитие этих редких заболеваний, могут также вызывать формирование фенотипа системной красной волчанки (СКВ) с характерными иммунологическими нарушениями и началом в детском возрасте [5, 6]. Эти открытия вновь обострили интерес к проблеме взаимосвязи между наследственной аутовоспалительной и «классической» ревматической патологией. Еще одним заболеванием, клиническая картина которого сходна с фенотипом моногенного АВЗ, стала болезнь Бехчета (ББ).

ББ – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями [7]. ББ рассматривается как мультифакториальное заболевание с существенным вкладом генетической предрасположенности. На ее участие в развитии ББ указывает отчетливое преобладание числа заболевших в определенных этнических группах, относящихся к народам «Великого шелкового пути»: японцы, китайцы, корейцы, народы Ирана и Ирака, Турции, в Российской Федерации – народы Северного Кавказа; а также ассоциация с определенными вариантами генов главного комплекса гистосовместимости (HLA, human leukocyte antigens) I класса [7–9]. Наиболее значимая ассоциация обнаружена с вариантом *HLA-B51*, в особенности с его субтипом B5101, а также с *HLA-A26* (субтип A2601) [8–11]. С *HLA-A26* связан более высокий риск поражения глаз в определенных этнических популяциях [10, 12]. Кроме того, описана семейная агрегация пациентов с ББ [9, 13]. В 2016 г. Q. Zhou и соавт. [14] описан новый аутовоспалительный синдром, обусловленный мутацией гена *TNFAIP3* (tumor necrosis factor α -induced protein 3) с развитием фенотипа, в значительной степени сходного с клинической картиной ББ.

Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром, или синдром гаплонедостаточности A20 (HA20, haploinsufficiency A20), характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлен мутацией гена *TNFAIP3*. Развитие указанного синдрома обуславливается мутациями с потерей функции (loss-of-function). Данный ген расположен на 6-й паре хромосом, включает в себя 9 экзонов и кодирует белок A20 [15]. Указанный белок включает домен Отулин (OTULIN, OvariumTumor), выполняющий функцию деубиквитиназы,

и 7 доменов по типу «цинковый палец». Белок A20/TNFAIP3 представляет собой деубиквитиназу и является ключевым негативным регулятором транскрипционного фактора NF κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), подавляя избыточную активацию последнего [16]. Белок NF κ B служит одним из главных транскрипционных факторов для многих провоспалительных цитокинов, представляя из себя некий внутриклеточный «хаб», концентрирующий на себе множество провоспалительных стимулов: активация NF κ B приводит к усилению экспрессии генов провоспалительных цитокинов, а те в свою очередь обуславливают развитие воспалительного процесса различной локализации и степени выраженности. Активация NF κ B происходит по двум сигнальным путям – каноническому и неканоническому. Канонический сигнальный путь активации связан с воздействием на рецепторы фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина (ИЛ) 1 соответствующих цитокинов, а также микробных факторов на Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors) и NOD-подобные рецепторы (NLR, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor) [16]. Белок A20 осуществляет контроль канонического пути активации, отвечающего за формирование воспалительного ответа. Неканонический путь активации NF κ B отвечает за формирование лимфоидных органов и развитие приобретенного (антиген-специфического) иммунитета [16]. В неактивной фазе NF κ B секвестрирован в цитоплазме в соединении с белковыми комплексами I κ B (inhibitor of NF- κ B), в ряду которых лучше всего охарактеризован I κ B α . Указанный комплекс включает в себя две родственные киназы – IKK1 (IKK α) и IKK2 (IKK β), а кроме того – регуляторную субъединицу IKK γ , известную также как NEMO (NF- κ B essential modulator). Под воздействием провоспалительного сигнала с вышеуказанных рецепторов происходит фосфорилирование с последующим присоединением убиквитина к I κ B α , что приводит к отщеплению указанного ингибиторного комплекса от молекулы NF κ B, перемещению последней в ядро и активации экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Мутация в одном из парных генов *TNFAIP3* приводит к снижению функции белка-ингибитора A20/TNFAIP3 на 50% и, таким образом, к избыточному ответу NF κ B на провоспалительные стимулы [16]. Роль белка A20 и механизм участия в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов показаны на рисунке 1.

После соединения ФНО с ФНО-рецептором на клетке происходят сборка и активация сигнального комплекса рецептора, включающего молекулы TRADD, TRAF2 и RIPK2, в котором RIPK1 играет роль центрального адаптора. Подвергаясь поли-убиквитинированию, RIPK1 рекрутирует IKK-комплекс, также являющийся мишенью для убиквитинирования. Активированный IKK-комплекс фосфорилирует ингибиторную молекулу I κ B α , отправляя ее на деградацию в протеасому. Белок-деубиквитиназа A20 выполняет функцию отрицательного регулятора активности NF κ B, отщепляя убиквитин от белка-ингибитора IKK γ , восстанавливая его ингибирующую функцию в отношении NF κ B. Снижение функции белка A20 приводит к гиперэкспрессии ядерного фактора NF κ B, который, транслируясь в ядро, вызывает гиперэкспрессию транскриптов провоспалительных цитокинов.

Особенностями мутаций, обуславливающих развитие фенотипа синдрома HA20, является то, что они приводят

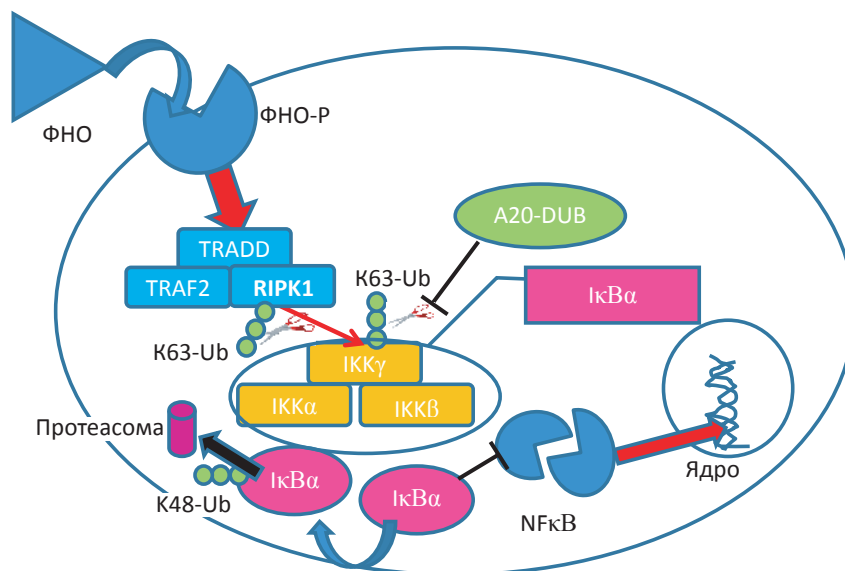


Рис. 1. Схема участия белка A20/TNFAIP3 в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов

к укорочению или полному изменению белкового продукта гена, т. е. это могут быть нонсенс-мутации (мутации, приводящие к образованию стоп-кодона), мутации со сдвигом рамки считывания и мутации сайтов сплайсинга, в результате которых функция белка полностью утрачивается [17, 18]; таким образом, становится понятной причина падения функции белка A20 у пациентов, имеющих одну нормальную и одну мутантную копию гена.

Выделение синдрома HA20 стало началом выделения отдельной группы АВЗ — убиквитинопатий или болезней дисрегуляции NF-κB [15]. Также для названия этой группы АВЗ предложен термин «релопатии», не получивший пока повсеместного распространения [19]. Указанный термин образован от названия Rel-гомологичного домена, входящего в состав всех 5 белков, формирующих NF-κB, дисфункция которого объединяет эту группу нозологий [20]. Помимо HA20, в эту группу входит синдром отулипени/отулин-ассоциированный аутовоспалительный синдром (ORAS, otulin-related autoinflammatory syndrome) — заболевание с аутомно-рецессивным путем передачи, проявляющееся длительными эпизодами лихорадки, кожными высыпаниями, артритом, воспалительным поражением кишечника с диареей и задержкой развития, а также синдромы дефицита LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex), включающие в себя HOIL1- и HOIP-ассоциированные синдромы [15, 18, 19, 21, 22].

Подобно большинству генетических заболеваний, синдром HA20 дебютирует в детском возрасте: начало до 10-летнего возраста зафиксировано у 69% больных в когорте из 16 пациентов, описанной F.A. Aeschlimann и соавт. [17]; при этом появление первых симптомов заболевания было отмечено в возрасте от нескольких недель до 29 лет. Это отличает HA20 от спорадической ББ, для которой характерно начало в возрасте между 20 и 39 годами [7, 23]. Доля пациенток женского пола варьирует от 52,1 до 81% [17, 24]. Эти данные подтвердил анализ 61 пациента, данные о которых были опубликованы в англоязычной литературе до 2020 г.: 62% пациентов составили лица женского пола [25]. Больные принадлежали к самым различным нациям и расам: заболевание описано

у европеоидов: французов, голландцев испанцев, англичан, американцев и канадцев европейского происхождения, — а также у турок; значительную долю пациентов составили представители японского и в меньшей степени — китайского народов [25]. Среди клинических проявлений, по данным изучения различных когорт, самыми частыми были язвы слизистой оболочки рта и гениталий — 64%: рецидивирующий афтозный стоматит с болезненными язвами наблюдался с частотой от 80,2% до 100%; рецидивирующие афты гениталий (включая афты промежности) — от 38 до 94% [17, 24, 25]. Язвы рта и гениталий имели размеры от 0,5 до 2 см, держались 7–10 дней [17]. Существенной особенностью синдрома HA20 было поражение ЖКТ, наблюдавшееся у 44% больных и клинически проявлявшееся болью в животе, рвотой, диареей, увеличением абдоминальных лимфоузлов [25]. Афтозное поражение ЖКТ имели от 54,9% до 56% пациентов [17, 24]. Эти язвы локализовались на слизистой оболочке от пищевода до прямой кишки. Симптоматика поражения ЖКТ варьировала от болей в животе до тяжелого воспалительного поражения кишечника с перфорацией. У 38% пациентов отмечалась диарея с кровью [17]. Зафиксирована значительная частота вовлечения опорно-двигательного аппарата: артрит выявлен у 32,4–44%, поражение суставов носило полиартикулярный характер; у части пациентов (18,75%) артрит был первым проявлением заболевания [17, 24]. Кожная симптоматика имела место у 43% пациентов и варьировала от неспецифической сыпи до псориаза, фолликулита, пустулезной сыпи и высыпаний в области скул [25]. Поражение глаз в виде переднего, по преимуществу, увеита, реже — васкулита сосудов сетчатки, отмечалось у относительно небольшой доли пациентов (4,2–19%), что явилось еще одним отличием синдрома HA20 от спорадической ББ [17, 24]. Существенной особенностью синдрома HA20 явилась значительная доля пациентов, имевших в клинической картине рецидивирующую лихорадку (37,3–70,4%) [24]. У относительно небольшой доли пациентов имело место поражение ЦНС (2,8–13%) и сердечно-сосудистой системы (ССС; 2,8–19%) [17, 24]. Поражение ССС чаще всего было представлено перикардитом со значительным

количеством выпота [17]. Тест патергии был положительным у небольшой части пациентов (2,8–7,8%). Критериям ББ 1990 г. соответствовали 25,4–37,3% пациентов с НА20 [18, 24]. Практически у всех пациентов с НА20 отмечалось повышение острофазовых маркеров (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ)), что закономерно для АВЗ [17]. «Многочисленность» NFκB и его вовлеченность в регуляцию реакций приобретенного/антигенспецифического иммунитета, а также участие белка A20 в регуляции ряда сигнальных путей, включая систему интерферонов, определяет развитие в фенотипе пациентов с мутациями *TNFAIP3* явлений аутоиммунной патологии и иммунодефицита [15, 16, 24]. Доля пациентов, имевших аутоантитела (ААТ) или клиническую картину того или иного аутоиммунного заболевания, варьировала от 14 до 58,8% по данным разных когорт [17, 24]. В спектре ААТ встречались антинуклеарный фактор (АНФ), ААТ к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), к Sm-антигену, волчаночный антикоагулянт и ААТ к кардиолипинам [17]. У пациентов с мутациями указанного гена описано развитие аутоиммунного тиреоидита — наиболее частого варианта аутоиммунной патологии у данной категории больных [24]. Также имело место формирование картины СКВ, аутоиммунного гепатита, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, псориазического артрита, дерматомиозита, сахарного диабета 1-го типа, Кавасаки-подобного поражения коронарных артерий и др. [24]. Клиническая картина указанных заболеваний могла сочетаться с признаками Бехчета-подобного синдрома или развиваться изолированно. Следует отметить высокую частоту инфекционной патологии у пациентов с мутациями *TNFAIP3*, что сближает это заболевание с первичными иммунодефицитами: у пациентов с НА20 наблюдалась значительная частота инфекций дыхательной системы и активной вирусной инфекции Эпштейна — Барр [17, 24]. Выявлены этнические особенности синдрома НА20: у пациентов из Восточной Азии по сравнению с представителями этносов из других регионов реже развивались «классические» проявления ББ — афтозный стоматит, афты гениталий и поражение кожи, включая узловатую эритему и сыпь по типу фолликулита, но чаще отмечалась рецидивирующая лихорадка [24]. Для терапии у данных пациентов наиболее часто использовались системные глюкокортикоиды (ГК) (37,3–45,9%), колхицин (24,3–35,3%), месалазин (3,9–16,2%) [18, 24]. В ряду генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) чаще всего с выраженным терапевтическим эффектом применялись ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт). У единичных больных использовались анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб) и ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра, рилонцепт) [24]. Неплохой эффект продемонстрировали ингибиторы ИЛ-1 [24]. У небольшой группы пациентов использовались ингибиторы Янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб) [17, 24]. У единичных пациентов предпринимались попытки трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [24].

В России первое описание пациента с синдромом НА20 сделано сотрудниками Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева [26, 27]. В 2021 г. был представлен второй пациент с НА20 из России, наблюдавшийся нами [28].

Далее в статье представлены собственные наблюдения пациентов с синдромом НА20.

Пациент № 1: М.Д., мальчик 2013 года рождения, впервые поступил в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2022 г. с жалобами на непрерывно рецидивирующие стоматиты с болезненными афтами, язвы перианальной области, появление афт на гениталиях, периодические подъемы температуры тела, периодические боли в голеностопных и коленных суставах, общую слабость.

Анамнез заболевания: болен с возраста 8 мес., когда стали отмечаться повторяющиеся немотивированные подъемы температуры до 40,0 °С продолжительностью от 2 до 5 дней. В возрасте 1,5 лет (в 2015 г.) впервые развился стоматит, который принял рецидивирующий характер; стали периодически отмечаться схваткообразные боли в животе без четкой локализации; с 2016 г. — рецидивирующие перианальные язвы, имел место эпизод появления афт на головке полового члена. С 2021 г. после перенесенного инфекционного мононуклеоза язвы во рту стали постоянными; стал отмечаться неустойчивый стул — кашицеобразный, 2–3 раза в день. В 2018 г. выявлялся ревматоидный фактор (РФ) 86,2 МЕ/мл (норма — до 15 МЕ/мл). Были исключены инфекционные заболевания, паразитозы. С 2020 г. — минимальная примесь крови в стуле. Содержание фекального кальпротектина в июле 2020 г. — в норме. Выявлялось значительное повышение уровня IgG — до 36 г/л (норма — 7–16 г/л), IgA — до 6,1 г/л (норма — 0,7–4,0 г/л), СРБ — до 22,1 мг/л (норма — до 5 мг/л). Выполнялось расширенное эндоскопическое исследование, включавшее эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и колоноскопию с лестничной биопсией. При гистологическом исследовании биоптатов выявлено поражение слизистой оболочки ЖКТ. В фрагментах слизистой *желудка* отмечена фовеолярная гиперплазия с наличием кишечной метаплазии. Ровные ямки были выстланы покровно-ямочным эпителием, имели правильную форму и располагались регулярно на поверхности. Железы в собственной пластинке сохранены, однако в связи с выраженной воспалительно-клеточной инфильтрацией они были разобщены. Инфильтрат располагался во всех слоях собственной пластинки, имел диффузно-очаговый характер и состоял из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток и эозинофилов (рис. 2) Селективная окраска для выявления *Helicobacter pylori* не обнаружила инфицирование слизистой оболочки.

В патологический процесс также были вовлечены *двенадцатиперстная и тощая кишки*. Ворсины были пальцевидными, удлинёнными, местами с деформациями. На ограниченных участках энтероциты слущивались. В собственной пластинке выявлялись сохранённые железы, однако она была диффузно инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками с примесью эозинофилов. Отмечено повышенное количество межэпителиальных лимфоцитов. Это создавало впечатление атрофии железистого аппарата. Кроме того, имелись участки собственной пластинки и подслизистого слоя с массивной лимфоцитарной инфильтрацией, формирующей лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения и выраженной митотической активностью

Слизистая оболочка *толстой кишки* была резко утолщена, отечна. Крипты покрыты цилиндрическим эпителием с большим количеством бокаловидных клеток и межэпителиальных лимфоцитов. В собственной пластинке

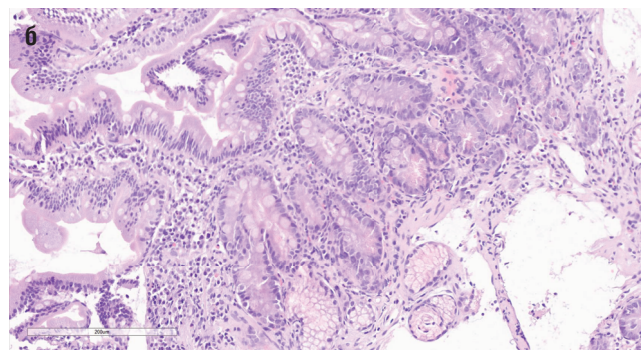
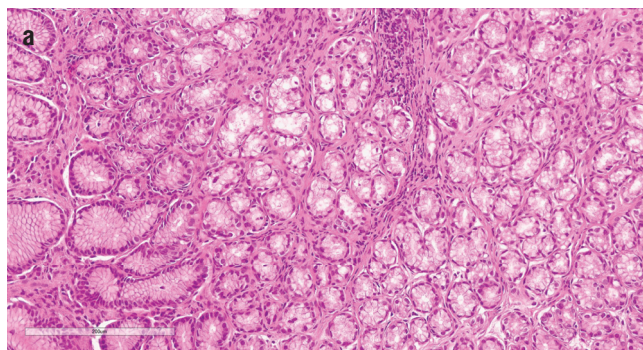


Рис. 2. Слизистая оболочка антрального отдела желудка: а – лимфогистиоцитарная инфильтрация; б – кишечная метаплазия, бокаловидные клетки в покровно-ямочном эпителии, формирование ворсинок. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 250$

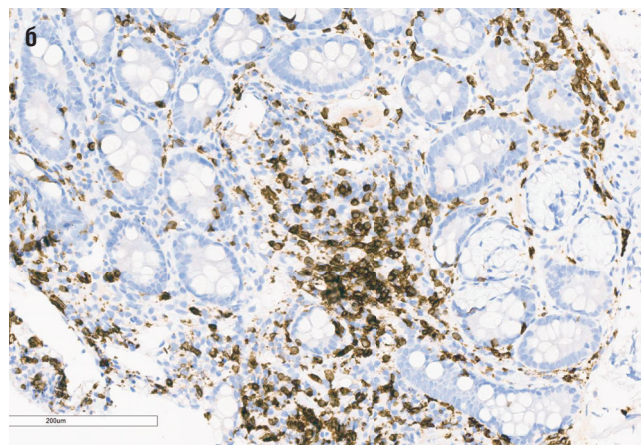
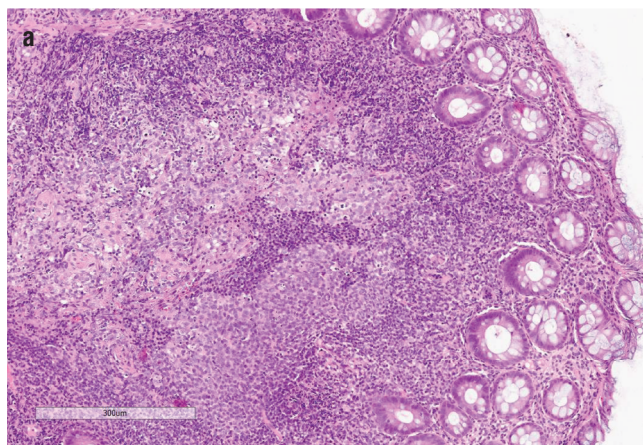


Рис. 3. Слизистая оболочка толстой кишки: а – гиперплазия лимфоидных фолликулов, светлые центры размножения, митотическая активность (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$); б – большое количество лимфоцитов $CD3^+$ в очаговых инфильтратах (иммунопероксидазный метод, увеличение $\times 300$)

имел место массивный диффузно-очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью плазматических клеток и эозинофилов (рис. 3). Определялись гиперплазированные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения и выраженной митотической активностью (рис. 3а). Иммуногистохимическое исследование с использованием пероксидазного метода выявило большое количество $CD3^+$ -лимфоцитов в собственной пластинке кишечника (рис. 3б).

Морфологической особенностью случая является выраженная лимфофолликулярная гиперплазия лимфоидного аппарата слизистой оболочки на протяжении всего ЖКТ. Выявлено повышенное содержание межэпителиальных лимфоцитов как проявление остроты иммунного воспаления. Это подтверждается и обнаружением большого количества $CD3^+$ -лимфоцитов в очагах воспаления. Хотя для детского возраста тканевая эозинофилия рассматривается как вариант нормы, следует отметить, что в данном случае она сочетается как с абсолютной, так и с относительной эозинофилией в крови. Этот факт подлежит дальнейшему изучению.

С августа 2020 г. в течение 2 месяцев пациент принимал месалазин – без эффекта. В мае 2021 г. в течение суток отмечен эпизод болей в животе, сопровождавшийся диареей и гемоколитом. В мае 2021 г. обследован в отделении иммунологии федерального медицинского учреждения г. Москвы. В стационаре: эпизоды повышения СОЭ до 26 мм/ч, уровня СРБ – до 25,38 мг/л (норма – до 5 мг/л),

фекальный кальпротектин в норме, АНФ не обнаружен. При стационарном обследовании в гастроэнтерологическом отделении федерального медицинского центра в г. Москве в августе-сентябре 2021 г.: СОЭ – 13–18 мм/ч, СРБ – 4,09 мг/л (норма – до 5 мг/л), фекальный кальпротектин – 358 мкг/г (норма – до 50 мкг/г), антитела к протеиназе 3, миелопероксидазе и сахаромикетам не обнаружены. 27.08.2021 выполнена ЭГДС: дистальный эрозивный эзофагит (в т. ч. с округлой эрозией Z-линии); множественные плоские выбухания слизистой оболочки пищевода; антральный гастрит; дуоденит; выраженная лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки луковицы и постбульбарных отделов.

Колоноскопия: катаральный терминальный илеит с выраженной лимфофолликулярной гиперплазией; слабо-выраженный неактивный илеит; распространенный хронический неактивный колит. Диагноз болезни Крона исключен.

При молекулярно-генетическом исследовании по панели «Иммунология» в сентябре 2021 г. выявлена мутация p.Arg271Ter(p.R271*)/c.8111C>T в гене *TNFAIP3* в гетерозиготном состоянии – nonsense-мутация.

Впервые госпитализирован в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте-апреле 2022 г. Во время пребывания в стационаре в тот период отмечались подъемы температуры до $38,3^{\circ}\text{C}$, появление свежих сильно болезненных афт слизистой рта, из-за чего ребенок практически не мог есть, усиление явлений

хейлита. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались относительный и абсолютный моноцитоз и эозинофилия. Биохимический анализ крови в норме. В иммунологическом анализе крови АНФ — 1/640, крапчатого и цитоплазматического свечения. Отмечена недостаточность витамина 25ОН-D3 — 23,36 нг/мл (норма — до 30 нг/мл). Данные лабораторного обследования представлены в таблице 1. При эхокардиографии (ЭхоКГ) патологические отклонения не выявлены. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: гепатомегалия (правая доля печени — 115 мм (норма — до 110 мм), левая — 60 мм (норма — до 50 мм)). Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Перегибы желчного пузыря. Локальное расширение чашечно-лоханочной системы. УЗИ коленных суставов — без патологии. Консультация офтальмолога с биомикроскопией, консультация ЛОР-врача — без патологии. С учетом неэффективности проводившейся стандартной противовоспалительной терапии решением врачебной комиссии с одобрения локального этического комитета 01.04.2022 было инициировано лечение ингибитором ФНО- α адалимумабом в дозе 24 мг/м² (30 мг на введение) 1 раз в 2 недели.

К моменту второй госпитализации в ноябре 2022 г. (7 месяцев терапии адалимумабом) отмечена выраженная положительная динамика: рецидивы афтозного стоматита стали крайне редкими, возникают на фоне интеркуррентных заболеваний (острых респираторных вирусных инфекций), проявляются минимальным количеством (2–3) безболезненных афт, исчезли спонтанные эпизоды лихорадки, нормализовался стул. В июне 2022 г. однократно отмечено повышение уровня СРБ до 12,15 мг/л. Все остальное время все острофазовые маркеры стойко нормальны. Фекальный кальпротектин от 24.10.2022 — 79 мкг/г (норма — до 50 мкг/г). В стационаре клинические проявления заболевания отсутствовали, СОЭ — 18 мм/ч, СРБ — 1,5 мг/л.

Пациентка № 2: Е.М., 2004 года рождения, госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на рецидивирующий стоматит, периодические боли в животе, ограничение подвижности в мелких суставах кистей, утреннюю скованность. Больна с 2017 г. (с возраста 12 лет), когда впервые заметили изменения мелких суставов кистей. В июле 2017 г. госпитализирована в ревматологическое отделение по месту жительства, поставлен диагноз: ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), полиартикулярный вариант; отмечалась высокая лабораторная активность: СРБ — 124 мг/л; нача-



Рис. 4. Фото кистей пациентки № 2

та терапия метотрексатом — 15 мг/нед., нестероидными противовоспалительными препаратами — курсами. Первая госпитализация в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой — в июне 2019 г. В тот период выявлено полиартикулярное суставное поражение с вовлечением пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов 2–4-х пальцев обеих кистей с выраженными деформациями и ограничением объема движений (рис. 4), правого тазобедренного и левого коленного суставов.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня общего белка до 88 г/л (норма — 66–87 г/л) с увеличением содержания фракций β 2-глобулинов до 19,7% (норма — 8,2–11,7%) и γ -глобулинов — до 20,56%. Данные лабораторного обследования приведены в таблице 1.

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациентов с моногенным семейным аутовоспалительным Бехчета-подобным синдромом

Показатели	Пациент № 1 М.Д.	Пациентка № 2 Е.М.
<i>Клинический анализ крови</i>		
Гемоглобин, г/л	130	123
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,7	5,6
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1	3
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,27	4,05
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,32	0,04
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,04	0,01
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,41	0,88

Показатели	Пациент № 1 М.Д.	Пациентка № 2 Е.М.
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,66	0,59
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	276	263
СОЭ (Вестергрэн), мм/ч	27	27
Коагулограмма		
АЧТВ, с (норма – 26,2–31,2 с)	36,7	33
Протромбин по Квику, % (норма – 70–130%)	91,2	108,8
МНО, ед. (норма – 0,83–1,17 ед.)	1,06	0,95
Фибриноген, г/л (норма – 1,8–4,0 г/л)	3,05	4,28
Тромбиновое время, с (норма – 14–17 с)	16,8	17
РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л (норма – 0–4 $\times 10^{-2}$ г/л)	7,5	8
D-димер, мкг/л (норма – 1–200 мкг/л)	111	71
Волчаночный антикоагулянт (норма – 0,79–1,2)	–	1,44 (слабоположительный)
Заключение	Гипокоагуляция. Повышение концентрации маркера активации	Гипокоагуляция. Небольшая гиперфибриногенемия. Повышение концентрации маркера активации
Иммунологический анализ крови		
СРБ, мг/л (норма – 0–5 мг/л)	2,2	3,2
Ферритин, мкг/л (норма – 20–300 мкг/л)	43	19
РФ, МЕ/мл (норма – 0–15 МЕ/мл)	8,4	<11,2
АЦЦП, Ед/мл (норма – 0–5 Ед/мл)	–	9,5
АНФ	1/640 крапчатого и цитоплазматического свечения	1/2560 гомогенного, крапчатого и цитоплазматического свечения
Анти-дсДНК, МЕ/мл (норма – 0–20 МЕ/мл)	18,1	21
АНЦА-скрининг (норма – 0–1)	0,1	–
Антитела к протеиназе-3, Ед/мл (норма – 0–5 Ед/мл)	1,4	3,0
Антитела к миелопероксидазе, Ед/мл (норма – 0–10 Ед/мл)	2	2,1
IgG, г/л (норма – 7–16 г/л)	15,5	12,9
IgM, г/л (норма – 0,4–2,3 г/л)	1,15	1,64
IgA, г/л (норма – 0,7–2,3 г/л)	1,95	4,58

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АНФ – антиядерный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Диагноз трактовался как ЮРА, полиартикулярный вариант; учитывая рецидивирующий афтозный стоматит и афты гениталий, в круг дифференцируемых состояний сразу же включали ББ. В связи с высокоактивным симметричным полиартритом было принято решение о назначении ГИБП-ингибитора ко-стимуляции Т-клеток абатацепта из расчета 10 мг/кг на инфузию. Лечение было неэффективным: сохранялись вышеуказанные жалобы, отмечались эпизоды фебрильной лихорадки; по месту жительства выявлялась инфекция мочевыводящих путей, получала антибактериальное лечение. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, в ноябре 2019 г. госпитализирована по месту жительства в ревматологическое отделение: выполнена колоноскопия с биопсией, обнаружены явления эрозивного энтерита умеренной активности и неактивного катарального колита. При ревизии данных анамнеза эволюции клинических симптомов

за 6 месяцев – с июня по декабрь 2019 г. (похудание, выпадение волос, рецидивирующий афтозный стоматит, хейлит, энантема), результатов обследования (впервые выявленные высокие титры АНФ, анти-дсДНК, лимфопения, анемия) диагноз был трактован как перекрестный синдром: ЮРА + СКВ с поражением слизистых, гематологическими и иммунологическими нарушениями. Было принято решение о модификации терапии путем назначения анти-В-клеточного препарата ритуксимаба 500 мг № 1 и ГК в низкой дозе (0,35 мг/кг/сут. в пересчете на преднизолон) – с отчетливым положительным эффектом и удовлетворительной переносимостью. В апреле 2021 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *TNFAIP3*: выявлена мутация в 4-м экзоне гена – делеция с.591_593del3 (p.Val198del) в гетерозиготном состоянии. Выявленный вариант не зарегистрирован в базах dbSNP, ClinVar, HGMD и gnomAD. Биоинформатический

анализ свидетельствовал о высокой патогенности варианта. К моменту последней госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой выполнено 6 введений ритуксимаба с интервалом 1 раз в 6 мес. Сопутствующая терапия: метотрексат 10 мг/нед. подкожно и ГК в дозе 0,2 мг/кг в пересчете на преднизолон (метилпреднизолон 6 мг/сут.). На фоне проводимого лечения к июлю 2022 г. отмечена отчетливая, но неполная положительная динамика, главным образом в виде уменьшения воспалительных изменений суставов. Сохранились нечастые рецидивы афтозного стоматита и эпизоды болей в животе. В анализах крови от июля 2022 г. (последняя госпитализация): гемоглобин 120 г/л, лейкоциты $5,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $291 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 11 мм/ч, СРБ 2,7 мг/л, ферритин 19 мкг/л, АНФ 1/1280 гомотипного, крапчатого и цитоплазматического свечения, РФ и АЦП не обнаружены. Поражение глаз отсутствовало в течение всего периода наблюдения, при ЭхоКГ значимые патологические изменения не обнаружены. УЗИ внутренних органов (март 2022 г.): диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Перегибы желчного пузыря. Локальное расширение чашечно-лоханочной системы. На рентгенограммах кистей и стоп — околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, щели суставов не сужены, эрозий костей/суставных поверхностей, анкилозов нет. Деформации костей: переразгибание дистальных межфаланговых суставов 3-х пальцев кистей, укорочение 1-х плюсневых костей, вальгусная девиация межфаланговых суставов 1-х пальцев стоп. По данным магнитно-резонансной томографии правой кисти, конфигурация межфаланговых суставов типична. Суставные щели не сужены. Суставные поверхности фаланговых костей имеют четкие ровные контуры. Внутрикостных и деструктивных изменений на данном уровне нет. Интенсивность магнитно-резонансного (МР) сигнала не изменена в режимах T1W и T2-STIR. В полости межфаланговых суставов свободной жидкости на момент исследования не обнаружено. Конфигурация пястно-фаланговых суставов типична. Суставные щели не сужены. Суставные поверхности головок пястных костей и оснований проксимальных межфаланговых костей имеют четкие ровные контуры. Внутрикостных и деструктивных изменений на данном уровне нет. Интенсивность МР-сигнала не изменена в режимах T1W и T2-STIR. В полости II и V пястно-фаланговых суставов присутствуют небольшие скопления свободной жидкости. Интенсивность МР-сигнала в режиме T2-STIR повышена перифокально от сухожилий сгибателей пальцев кисти на уровне запястья. Заключение: слабовыраженные синовиты II и V пястно-фаланговых суставов, теносиновиты сухожилий сгибателей пальцев кисти.

На рентгенограммах коленных суставов — небольшой околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, эрозий, анкилозов нет, незначительные диспластические изменения. С учетом рецидивирования афтозного стоматита к терапевтическому комплексу в июле 2022 г. был добавлен колхицин 1 мг/сут.

Обсуждение

Синдром НА20 является разновидностью нового класса АВЗ — убиквитинопатий или релопатий. Его причиной служит мутация гена *TNFAIP3*, кодирующего белок A20 — основной негативный регулятор ядерного факто-

ра NFκB. NFκB является полифункциональной регулярной внутриклеточной молекулой, «аккумулирующей» различные провоспалительные стимулы при появлении факторов опасности для макроорганизма, прежде всего факторов микробной природы, и участвующей в регуляции системы как врожденного, так и приобретенного иммунитета, задействованного в регуляции системы интерферонов. Поэтому не удивительно, что фенотипы могут включать проявления, характерные как для АВЗ, так и для аутоиммунной патологии (образование ААТ) [29, 30]. Представленные в нашем описании пациенты, относящиеся к российскому этносу, наглядно демонстрируют это. Пациент № 1 имел клиническую картину, близкую к ББ, включавшую афты слизистой рта, гениталий, перианальной области распространенное воспалительное поражение ЖКТ с доминированием патологии кишечника. Морфологически поражение ЖКТ характеризовалось лимфогистиоцитарной и плазматочной инфильтрацией с примесью эозинофилов и гиперплазией лимфоидного аппарата слизистой оболочки на протяжении всего ЖКТ. При сравнении морфологической картины у ребенка с НА20 и взрослого пациента со спорадической ББ с тяжелым поражением кишечника, описанного в отечественной литературе, отмечается большая выраженность язвенно-некротических изменений и признаков васкулита, а также значительное количество сегментоядерных нейтрофилов в воспалительном инфильтрате у взрослого [31]. Важной особенностью наблюдения было раннее начало заболевания (в возрасте 8 месяцев) и наличие в клинической картине характерных для АВЗ повторяющихся эпизодов фебрильной лихорадки.

У пациентки № 2 присутствовали рецидивирующие афты слизистой рта и гениталий, имелось воспалительное поражение кишечника, но в клинической картине абсолютно доминировала клиника тяжелого полиартрита с деформациями. Имел место цитопенический синдром.

У пациента, наблюдавшегося в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтишева, наряду с рецидивирующим стоматитом и афтами гениталий, сопровождавшихся рецидивирующей лихорадкой, имелась генерализованная лимфаденопатия, послужившая причиной интенсивного онкопоиска. Симптоматика со стороны ЖКТ присутствовала, но не доминировала в клинической картине; судить о вовлеченности кишечника в процесс не представляется возможным, поскольку не исследовался фекальный кальпротектин, колоноскопия с биопсией не проводилась [27].

У всех вышеописанных российских пациентов клиническая картина включала симптоматику со стороны ЖКТ, у 2 из них она была документирована эндоскопически и патоморфологически. С учетом литературных данных воспалительное поражение кишечника может считаться маркерным проявлением синдрома НА20. Оно встречается и при спорадической ББ с различной частотой, достигая максимума у пациентов-жителей Дальнего Востока (Япония, Корея) — 30%. В России частота поражения ЖКТ при спорадической ББ составляет 25% [31, 32]. При синдроме НА20 она может достигать 44–56% [24, 25], что делает этот синдром маркерным для данной нозологии. Эти данные дают основание для поиска пациентов с синдромом НА20 среди больных детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно с ранним началом.

Таблица 2. Основные проявления моногенного семейного аутовоспалительного Бехчето-подобного синдрома у российских пациентов

Проявления	Больной № 1 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой	Больной № 2 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой	Больной № 3 НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева [28]
Возраст начала	8 месяцев	12 лет	1,5 года
Лихорадка	+	—	+
Рецидивирующий афтозный стоматит	+	+	+
Афты гениталий	+	+	+
Артрит/артралгии	+	+	—
Лимфаденопатия	—	—	+
Поражение верхних отделов ЖКТ	+	?	+
Поражение кишечника	+	+	?
Поражение глаз (увеит)	—	—	—
Гепатомегалия	+	—	+
Спленомегалия	—	—	+
Аутоиммунный тиреоидит	—	—	+
Повышение острофазовых маркеров	+	+	—
Наличие аутоантител	+	+	+
Тип мутации	p.Arg271Ter(p.R271*)/c.8111C>T	p.Val198del/ c.591_593del3	p.Trp142Tre

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Обращает на себя внимание, что ни у одного из пациентов, наблюдавшихся в России, в патологический процесс не вовлекались глаза, поражение которых характерно для спорадической ББ и часто определяет ее прогноз.

У всех трех пациентов с синдромом НА20 из России имелись маркеры аутоиммунитета: различного типа ААТ – АНФ в титре от 1/160 до 1/2560, анти-дсДНК, антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. У пациентки № 2, имевшей в клинической картине также цитопению, диагноз до выявления мутации в гене *TNFAIP3* рассматривался как сочетание ЮРА с СКВ; у пациента № 1 в клинической картине присутствовал аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Все это хорошо согласуется с данными литературы о фенотипе у пациентов с синдромом НА20, имевших в клинической картине черты аутоиммунных заболеваний, включая СКВ и АИТ [29, 30]. Эти наблюдения еще раз ставят вопрос о взаимоотношении аутовоспалительной и аутоиммунной патологии, особенно при «неклассических» вариантах АВЗ (интерферопатии, убиквитинопатии/релопатии), где задействованы механизмы, принимающие участие в регуляции как естественного, так и приобретенного иммунитета и в ряде случаев служащие мостом между этими двумя частями иммунной системы.

При рассмотрении имевшихся у российских пациентов вариантов мутаций необходимо отметить, что все больные были гетерозиготами, у двух из них имели место нон-сенс-мутации, т. е. мутации с образованием стоп-кодона, а у одной пациентки – делеция фрагмента гена. Подобные мутации приводят к формированию нефункциональной белковой молекулы, что и объясняет, наряду с наличием у них в генотипе нормальной копии гена, падение эффективности белка А20 на 50% и, как следствие, формирование фенотипических проявлений. Интересно, что ни у одного из наблюдавшихся в РФ пациентов семейный анамнез по заболеванию с Бехчето-подобными

проявлениями и воспалительным заболеванием кишечника не былотягощен. Клинические проявления синдрома НА20 суммированы в таблице 2.

Стандартных протоколов терапии для данной нозологии не существует. В выборе стратегий лечения приходится полагаться на знание элементов патогенеза заболевания. У российских пациентов хороший эффект при поражении кишечника удалось получить на фоне применения ингибитора ФНО- α адалимумаба, а у пациентки с доминированием в клинической картине тяжелого полиартрита и аутоиммунных нарушений – комбинации анти-В-клеточного препарата ритуксимаба, метотрексата и ГК, и еще в одном случае – комбинации циклоспорина А и ГК. Применение препаратов аминокислоты (месалазина) и ингибитора ко-стимуляции Т-клеток абатацепта значимого влияния на течение заболевания не оказало.

Таким образом, из указанных наблюдений можно сделать следующие выводы:

1. Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром, или синдром гаплонедосточности А20, может встречаться у пациентов в России, относящихся к русскому этносу.

2. Заболевание начинается в детском возрасте, возможен дебют на первом году жизни.

3. Клиническая картина представлена комбинацией периодической лихорадки, афтозного процесса слизистых рта и гениталий, воспалительным поражением кишечника различной степени выраженности.

4. Возможно наличие в клинической картине проявлений аутоиммунного процесса, включая аутоантитела, прежде всего антинуклеарный фактор.

5. Представляется интересным исследование мутаций гена *TNFAIP3* у пациентов с ранним дебютом болезни Бехчета, особенно в возрасте до 10 лет, и с наличием повторных семейных случаев болезни Бехчета.

Исследование проводилось в рамках фундаментальной научной темы 1021051302580-4 РК 122040400034-6 «Выявление клинических фенотипов и прогнозирование вариантов течения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний детского возраста» в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

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. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил 4):5-18. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl 4):5-18 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-18
2. Vaster SJ, Kuis W, Grom A. Systemic JIA. New developments in understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Clin Rheumatol*. 2009;23:655-664. doi: 10.1016/j.berh.2009.09.003
3. Efthimiou P, Nandini Moorthy L, Mavragani CP, Skokos D, Fautrel B. Adult onset Still's disease and autoinflammation. *Intern J Inflamm*. 2012;Article ID 964751. doi: 10.1155/2012/964751
4. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;66:57-68. doi: 10.3109/03009748709102523
5. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheum*. 2016;14:35. doi: 10.1186/s12969-016-0094-4
6. Lo MS. Insights gained from the study of pediatric systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1278. doi: 10.3389/fimmu.2018.01
7. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):553-563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: Clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):553-563 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-553-563
8. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1445-1458.
9. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):244-246. [Alekberova ZS. Behcet's disease: Ethnos and familial aggregation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):244-246 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-244-246
10. Алекберова ЗС, Измаилова ФИ, Гусева ИА, Денисов ЛН, Глухова СИ, Попкова ТВ. HLA-B5/51 генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):367-370. [Alekberova ZS, Izmailova FI, Guseva IA, Denisov LN, Glukhova SI, Popkova TV. HLA-B5/51 genotype: An association with the clinical manifestations of Behcet's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):367-370 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-367-370
11. Meguro A, Mizuki N, Gul A, Kitaichi N, Ohno S Behcet's syndrome according to classical and population genetics. In: *Behcet's Syndrome. From Pathogenesis to Treatment*. Springer;2014:25-37.
12. Алекберова ЗС, Крылов МЮ, Гусева ИА, Насонов ЕЛ. Антиген HLA-A26(10) не ассоциирован с болезнью Бехчета в смешанной мультиэтнической выборке больных. *Медицинская генетика*. 2012;11(6):35-38. [Alekberova ZS, Krylov MYu, Guseva IA. Nasonov EL. HLA-A26(10) antigen do not associated with Behcet's disease in multiethnic group of Russian patients. *Medical Genetics*. 2012;11(6):35-38 (In Russ.)].
13. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Konıçe M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:622-625. doi: 10.1136/ard.59.8.622
14. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, Stoffels M, Park YH, Zhang Y, et al. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*. 2016;48(1):67-73. doi: 10.1038/ng.3459
15. Aksentjevich I, Zhou Q. NF- κ B pathway in autoinflammatory diseases: Dysregulation of protein modifications by ubiquitin defines a new category of autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017;8:399. doi: 10.3389/fimmu.2017.00399
16. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Genetic relationships between A20/TNFAIP3, chronic inflammation and autoimmune disease. *Biochem Soc Trans*. 2011;39:1086-1091. doi: 10.1042/BST0391086
17. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gül A, Hoffmann P, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): Clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- κ B-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):728-735. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212403
18. Gans MD, Wang H, Moura NS, Aksentjevich I, Rubinstein A. A20 haploinsufficiency presenting with a combined immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2020;40:1041-1044. doi: 10.1007/s10875-020-00823-5
19. Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An update on autoinflammatory diseases: Relopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:39. doi: 10.1007/s11926-018-0749-x
20. Rood JE, Behrens EM. Inherited Autoinflammatory syndromes. *Ann Rev Pathol*. 2022;17:227-249. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-030121-041528
21. Zhou Q, Yu X, Demirkaya E, Deutch N, Stone D, Tsai WL, et al. Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(36):10127-10132. doi: 10.1073/pnas.1612594113
22. Damgaard RB, Walker JA, Marco-Casanova P, Morgan NV, Titheradge HL, Elliott PR, et al. The deubiquitinase OTULIN is an essential negative regulator of inflammation and autoimmunity. *Cell*. 2016;166(5):1215-1230.e20. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.019
23. Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Barut K, et al. Pediatric Behcet's disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:627192. doi: 10.3389/fmed.2021.627192
24. Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H A20 haploinsufficiency in East Asia. *Front Immunol*. 2021;12:780689. doi: 10.3389/fimmu.2021.780689
25. Yu M-P, Xu X-S, Zhou Q, Deutch N, Lu M-P. Haploinsufficiency of A20 (HA20): Updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment. *World J Pediatr*. 2020;16:575-584. doi: 10.1007/s12519-019-00288-6
26. Потрохова ЕА, Балева ЛС, Якушева ЕН, Сафонова МП. Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром у ребенка, постоянно проживающего на территории, загрязненной радионуклидами. *Российский вестник перинатологии*

- и педиатрии. 2018;63(4):218. [Potrokhova EA, Baleva LS, Yakusheva EN, Safonova MP. Behcet-like familial autoinflammatory syndrome in a child permanently residing in an area contaminated with radionuclides. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):218. (In Russ.)].
27. Потрохова ЕА, Балева ЛС, Сипягина АЕ, Якушева ЕН, Сафонова МН. Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(2):110-115. [Potrokhova EA, Baleva LS, Sipyagina AE, Yakusheva EN, Safonova MP. Behcet-like familial autoinflammatory syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(2):110-115 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-110-115
 28. Matkava V, Salugina S, Nikishina I, Shapovalenko A, Fedorov E, Kolkhidova Z. A case report of haploinsufficiency of A20 in a Russian patient with Behcet-like disease in pediatric rheumatologist practice. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19(Suppl 1):73-74. doi: 10.1186/s12969-021-00632-z
 29. Berteau F, Rouviere B, Delluc A, Nau A, Le Berre R, Sarabay G, et al. Autosomic dominant familial Behcet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):809-815. doi: 10.1016/j.autrev.2018.02.012
 30. Li GM, Liu HM, Guan WZ, Xu H, Wu BB, Sun L. Expanding the spectrum of A20 haploinsufficiency in two Chinese families: Cases report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):124. doi: 10.1186/s12881-019-0856-1
 31. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Лисицына ТА, Степанова ЕА, Орлова ЛП. Поражение кишечника при болезни Бехчета. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):111-119. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Lisitsyna TA, Stepanova EA, Orlova LP. Intestinal manifestations of Behcet's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):111-119 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000247
 32. Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета у детей (российский опыт). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):312-318. [Kuzmina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Alekberova ZS. Behcet's disease in children: Russian experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):312-318 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-312-318

Федоров Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

Салугина С.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Захарова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Шаповаленко А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>

Раденска-Лоповок С.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Маткава В.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3815-0608>

Арефьева А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4156-5062>

Тотальное эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов при ревматоидном артрите: тенденция настоящего времени

В.Н. Хлабошина, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, М.А. Макаров

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: Хлабошина Виктория Николаевна,
coral2008@mail.ru
Contacts: Victoria Khlaboshchina,
coral2008@mail.ru

Поступила 08.12.2023
Принята 04.03.2024

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) — хирургическая операция, широко используемая при тяжелом деструктивном поражении суставов. ТЭ коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов занимает важное место в комплексном лечении ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит (ОА), и позволяет значительно уменьшить боли и улучшить функциональный статус у пациентов с выраженными структурными изменениями суставов в случае неэффективности консервативной терапии. В последние годы в связи с развитием современной концепции активного лечения РА (treat-to-target) и внедрением новых классов базисных противовоспалительных препаратов, таких как генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы Янус-киназ, потребность в ТЭ крупных суставов начала снижаться. В то же время старение популяции, рост числа больных ОА и отсутствие общепризнанной патогенетической терапии данного заболевания определяют увеличение числа ТЭ КС и ТБС при ОА. В настоящем обзоре представлена многолетняя динамика проведения ТЭ КС и ТБС по данным национальных регистров разных стран. Также рассмотрены вопросы риска осложнений при ТЭ КС и ТБС у больных РА и ОА, современные рекомендации по проведению противоревматической терапии при РА в периоперационном периоде.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование, ревматоидный артрит, остеоартрит, эпидемиология, факторы риска, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Хлабошина ВН, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Макаров МА. Тотальное эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов при ревматоидном артрите: тенденция настоящего времени. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):227–236.

TOTAL KNEE AND HIP REPLACEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A CURRENT TREND

Victoria N. Khlaboshchina, Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Maxim A. Makarov

Total joint replacement (TJR) is a surgical procedure widely used in severe destructive joint damage. TJR of the knee and hip joint (TKR and THR respectively) occupies an important place in the complex treatment of rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA), and can significantly reduce pain and improve function in patients with severe structural joint damage due to an ineffectiveness of conservative therapy. In recent years, due to the development of the modern concept of active treatment of RA (treat-to-target) and the introduction of new classes of anti-inflammatory drugs, such as biologic disease modifying antirheumatic drugs and JAK inhibitors, the need for TJR in RA has begun to decrease. At the same time, the aging of the population, the increase in the number of patients with OA and the lack of generally approved pathogenetic therapy determine the increase of TKR/THR incidence in this disease. This review presents the long-term dynamics of the incidence of TKR and THR according to the national registers of different countries. The issues of the complication risks in patients with RA and OA, current recommendations for anti-rheumatic therapy in RA in the perioperative period are also considered.

Key words: total joint replacement, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, epidemiology, risk factors, postoperative complications

For citation: Khlaboshchina VN, Karateev AE, Polishchuk EYu, Makarov MA. Total knee and hip replacement in rheumatoid arthritis: A current trend. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):227–236 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-227-236

Введение

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) суставов — одна из самых востребованных и эффективных ортопедических операций при поздних стадиях остеоартрита (ОА). На фоне общего старения населения и связанного с ним роста распространенности ОА при отсутствии эффективного патогенетического лечения этого заболевания ТЭ коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов позволяет значительно уменьшить боль и сохранить функциональную способность пациентов. Напротив, при ревматоидном артрите

(РА), для которого в настоящее время существует четко разработанная схема патогенетической терапии, необходимость ТЭ считается следствием недостаточно эффективного контроля активности болезни [1].

Действительно, внедрение и распространение современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) кардинально повлияло на течение РА. По данным когортных исследований, за последние 40 лет доля больных с ремиссией и низкой активностью болезни существенно увеличилась [2, 3]. Появление генно-инженерных биологических

препаратов (ГИБП) и концепции лечения до достижения цели (T2T, treat-to-target) привело к дальнейшему улучшению функционального статуса и общего состояния здоровья пациентов с РА [4–7]. Как следствие этого стала снижаться потребность в проведении ТЭ суставов при данном заболевании.

Динамика частоты операций тотального эндопротезирования суставов при ревматоидном артрите

Еще во второй половине двадцатого века частота ТЭ при РА была весьма высокой: по данным М.С. Капетанович и соавт. [8], эту операцию приходилось проводить более чем 20% пациентов. Но уже в нача-

ле 2000-х годов ряд исследователей отметили тенденцию к снижению количества ТЭ у больных РА. В настоящей работе оценивалась динамика частоты ТЭ КС и ТБС у больных РА по мере разработки и внедрения новых схем лечения. Для этого проведен поиск статей, посвященных данному вопросу, в электронных библиотеках PubMed, Medline и Scopus с использованием ключевых слов: «total joint arthroplasty», «total joint replacement», «rheumatoid arthritis», «osteoarthritis». Всего было идентифицировано 1949 публикаций. Из них были отобраны 28 оригинальных исследований, посвященных ретроспективному анализу динамики частоты ТЭ крупных суставов у больных ОА и РА на основании данных национальных или внутрибольничных регистров за различные периоды времени (табл. 1).

Таблица 1. Сводные данные по изменению частоты тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов при ревматоидном артрите

Ссылки	Страна	Число пациентов с РА	Период времени оценки	Изменение частоты ТЭ
Weiss R.J. et al., 2006 [9]	Швеция	159 888	1987–2001	↓ ТЭ
Fevang B.T. et al., 2007 [10]	Норвегия	8268	1994–2004	↓ ТЭ ТБС и ТЭ при хронических воспалительных артритах, включая РА ТЭ КС – без изменений
Nystad T.W. et al., 2016 [11]	Норвегия	11 337	1994–2012	↓ ТЭ
Sokka T. et al., 2007 [12]	Финляндия	263 869	1986–2003	Без изменений
Skyttä E.T. et al., 2012 [13]	Финляндия	120 787	1980–2010	↓ ТЭ КС ($p<0,001$)
Jämsen E. et al., 2013 [14]	Финляндия	245 854	1995–2010	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС
Manrique Arija S. et al., 2011 [15]	Испания	61 (в пределах одного медицинского учреждения)	1998–2007	Частота ТЭ – без изменений; тенденция к сокращению числа больных с первичным ТЭ ($p=0,05$)
Peña M. et al., 2020 [16]	Испания	176 097	1999–2015	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС
Nikiphorou E. et al., 2014 [17]	Англия	1465 (1986–1999 гг.) 1236 (2002–2012 гг.)	1986–2011	ТЭ – без изменений
Hawley S. et al., 2018 [18]	Англия	17 505	1994–2014	↓ ТЭ КС ТЭ ТБС – без изменений
Hawley S. et al., 2019 [19]	Англия	19 116	1995–2014	↓ ТЭ ТБС в возрасте ≥60 лет
Hawley S. et al., 2020 [20]	Англия	27 607	1995–2014	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС
Hekmat K. et al., 2011 [21]	Швеция	2164	1998–2007	↓ ТЭ ТБС ТЭ КС – без изменений
Zhou V.Y. et al., 2022 [22]	Канада	60 227	1995–2001 2003–2007	↑ ТЭ КС и ТЭ ТБС – до 2001 г. ↓ ТЭ КС и ТЭ ТБС – после 2003 г.
Cordtz R.L. et al., 2018 [23]	Дания	30 404 (РА) 297 916 (ОА)	1996–2011	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС
Pedersen A.B. et al., 2015 [24]	Дания	7575	1996–2012	↓ ТЭ ТБС с 14,9% до 10,1%
Momohara S. et al., 2014 [25]	Япония	1973	2004–2014	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС
Matsumoto T. et al., 2017 [26]	Япония	15 021	2004–2014	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС
Asai S. et al., 2021 [27]	Япония	2283	2004–2018	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС
Tung K.K. et al., 2021 [28]	Тайвань	168 457 (ТЭ КС) 64 543 (ТЭ ТБС)	2000–2013	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС

Ссылки	Страна	Число пациентов с РА	Период времени оценки	Изменение частоты ТЭ
Taylor-Williams O. et al., 2022 [29]	Западная Австралия	9201	1985–2015	↓ ТЭ ТБС
da Silva E. et al., 2003 [30]	США	609, у 85 из них выполнено 169 ТЭ	1955–1995	↓ ТЭ КС ↓ ТЭ ТБС
Louie G.H., Ward M.M., 2010 [31]	США	22 055 (ТЭ КС) 16 529 (ТЭ ТБС)	1983–2007	↓ ТЭ КС и ТЭ ТБС в группе 40–59 лет, но ↑ ТЭ КС и ТЭ ТБС в группе ≥60 лет
Mertelsmann-Voss C. et al., 2014 [32]	США	2 839 325	1991–2005	↓ ТЭ КС и ТЭ ТБС в возрасте >40 лет
Onuoha K.O. et al., 2017 [33]	США	90 487	2002–2013	↓ ТЭ ТБС
Harb M.A. et al., 2018 [34]	США	6 492 873	2002–2013	↓ ТЭ КС
Young B.L. et al., 2018 [35]	США	8 690 061	2002–2012	↑ ТЭ КС ↑ ТЭ ТБС
Richter M.D. et al., 2018 [36]	США	1077	1980–2013	ТЭ – без изменений
Hodo T.W. et al., 2022 [37]	США	2 942 360	2010–2019	↑ ТЭ КС ↑ ТЭ ТБС

Примечание: ТЭ – тотальное эндопротезирование; КС – коленные суставы; ТБС – тазобедренные суставы; РА – ревматоидный артрит, ОА – остеоартрит

Анализ данных 159 888 госпитализаций больных РА в Норвегии и Швеции за период с 1987 по 2001 г. показал уменьшение частоты ТЭ КС и ТБС в среднем в 2,75 раза [9–11]. Уже тогда это связывали со снижением тяжести РА на фоне широкого применения БПВП к середине 1980-х годов. Исследования последующих лет только подтвердили эту тенденцию даже в тех странах, где анализ данных регистров поначалу не обнаружил изменений в частоте ТЭ, как это было в Финляндии, Испании и Англии [12–20].

Внедрение ГИБП в клиническую практику обеспечило возможность дальнейшего снижения потребности в ТЭ при РА. Первое исследование, продемонстрировавшее эту тенденцию, было проведено в Швеции К. Некмат и соавт. [21]. Они проанализировали частоту различных ортопедических вмешательств в двух когортах больных РА: за период с 1998 по 2001 г., когда ингибиторы фактора некроза опухоли α только вводились в клиническую практику; с 2002 по 2007 г., когда ГИБП уже стали частью утвержденных схем лечения РА. Было показано, что частота ТЭ ТБС снизилась с 12,6 на 1000 человеко/лет в первой группе до 6,6 на 1000 человеко/лет во второй.

В то же время на фоне снижения частоты ТЭ крупных суставов при РА наблюдается рост числа этих операций при ОА. Это подтверждает исследование V.Y. Zhou и соавт. [22], которые оценили изменение частоты ТЭ при РА и ОА за период между 1995 и 2007 гг. При сравнительном анализе обнаружилось следующие тенденции: до 2001 г. (т. е. до внедрения в практику ГИБП) частота ТЭ росла в обеих группах, но после 2001 г. в группе РА этот показатель стал снижаться с течением времени, а в группе больных ОА он продолжал нарастать. Для РА различия долговременной тенденции до и после начала эры ГИБП составили $-0,49$ ($p=0,002$) для ТЭ ТБС и $-0,36$ ($p=0,003$) для ТЭ КС по сравнению с $+0,40$ ($p=0,006$) и $+0,54$ ($p<0,001$) для ОА. Для пациентов, которым диагностировали РА в течение 5 лет после начала эры использования ГИБП, 8-летняя частота ТЭ ТБС и КС оказалась ниже ожидаемой на 26,9% и 12,6% соответственно. Напротив, при ОА эти показатели были выше на 11,7% и 16,6% соответственно.

Авторы заключают, что внедрение в практику ГИБП ассоциировано со снижением частоты ТЭ ТБС и КС при РА, но не при ОА.

В Дании изучение частоты ТЭ при РА продемонстрировало нарастание количества ТЭ КС с 1996 по 2001 г., которое сменилось неуклонным снижением с 2003 по 2016 г. В группе ОА отмечалось нарастание частоты ТЭ КС и ТБС за весь период наблюдения [23, 24].

По данным наблюдения крупной японской когорты больных РА IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis), в период с 2001 по 2012 г. общее количество операций на суставах достигло пика в 2002 г., а с 2003 г. стало постепенно снижаться. В то же время с 2008 г. в Японии отмечается постепенное увеличение количества операций по артропластике стоп и кистей, включая ТЭ мелких суставов [25]. Изучение данных национального регистра ревматических болезней Японии в период 2004–2014 гг. подтвердило снижение частоты ортопедических операций у пациентов с РА (с 72,2 на 1000 больных в 2004 г. до 51,5 на 1000 больных в 2014 г.) с наибольшим снижением частоты ТЭ КС и ТБС. Уменьшение потребности в ТЭ ассоциировалось со значительным снижением активности РА и улучшением функционального статуса больных на протяжении 10 лет наблюдения. Доля пациентов, получающих метотрексат и ГИБП, повысилась с 39,6% и 1,7% в 2004 г. до 63,8% и 27,4% в 2014 г. соответственно [26]. S. Asai и соавт. [27], оценив динамику проведения операций за 2004–2018 гг. (всего 1406 ТЭ КС и 1362 ТЭ ТБС), отметили статистически значимое снижение числа ТЭ у пациентов с РА и повышение – у больных ОА (рис. 1). Наряду с этим они отметили значимое увеличение возраста проведения ТЭ КС и ТБС у больных РА. Схожие результаты были получены в исследованиях, проведенных на Тайване и в Западной Австралии [28, 29].

Статистика ТЭ, проведенных в США, в целом соответствует общемировой [30–34]. Однако в некоторых штатах отмечается нарастание частоты ТЭ за последнее десятилетие не только при ОА, но и при РА. Исследователи связывают эту тенденцию прежде всего с увеличением

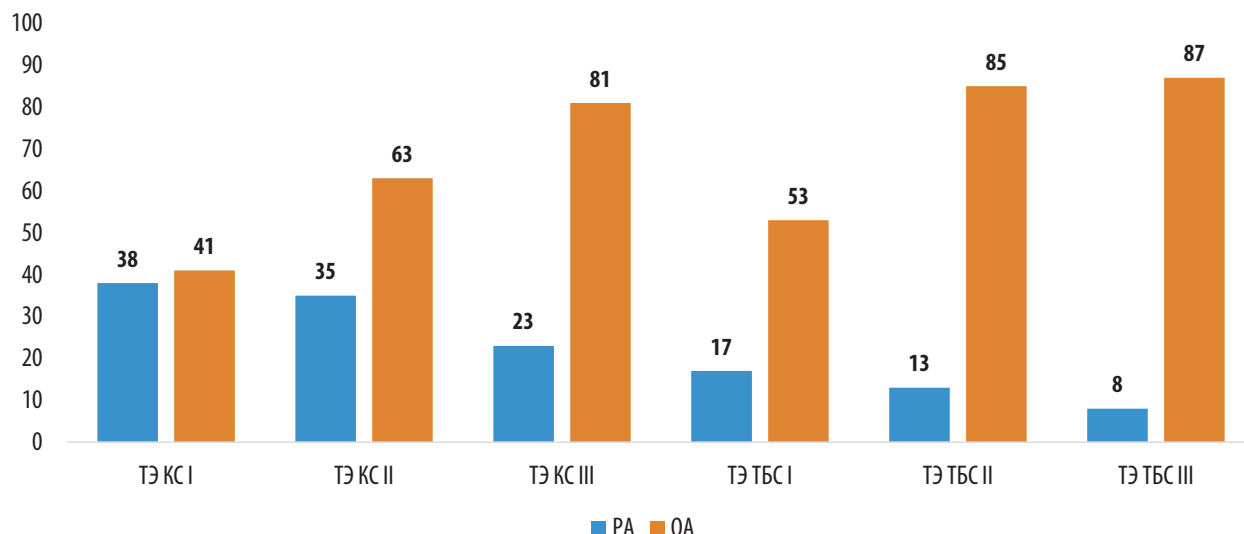


Рис. 1. Динамика частоты тотального эндопротезирования коленного (ТЭ КС) и тазобедренного (ТЭ ТБС) сустава при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрите (ОА) по данным S. Asai и соавт. [27]: I – 2004–2008 гг., II – 2009–2013 гг., III – 2014–2018 гг.

численности населения в результате миграционных процессов, что изменяет тенденции динамики статистических показателей [35–37].

Таким образом, можно сказать, что частота ТЭ КС и ТБС снизилась у пациентов с РА, что совпадает с заметным параллельным увеличением числа этих операций при ОА. Важно отметить, что возраст, в котором пациенты с РА подвергаются ТЭ, неуклонно увеличивается [38].

Тотальное эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей при ревматоидном артрите с ювенильным началом

Имеющиеся на данный момент в медицинской литературе данные о распространенности и динамике частоты ТЭ при РА с ювенильным началом охватывают преимущественно ТЭ ТБС. Отмечено, что за последние 30 лет ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) реже становится поводом для этой операции. По данным С.А. Kahlenberg и соавт. [39], частота ТЭ ТБС по поводу ювенильного хронического артрита (ЮХА) снизилась с 27% в 2000 г. до 4% в 2016 г.

На первый план среди причин операций при ЮРА выходит ятрогенный аваскулярный некроз вследствие лечения глюкокортикоидами (ГК). При этом на фоне совершенствования хирургической техники и технологий ТЭ пациентам реже требуется ревизионная операция, в том числе по поводу миграции компонентов протеза. I. Swarup и соавт. [40] отметили, что выживаемость импланта у лиц старше 25 лет была выше, чем в более молодом возрасте (соответственно 89% и 84%; $p=0,04$). При этом раннее начало терапии метотрексатом ассоциировалось с возможностью отсрочить хирургическое лечение до более позднего возраста [39–41].

Факторы риска тотального эндопротезирования при ревматоидном артрите

Неэффективное лечение — основной фактор риска ТЭ крупных суставов при РА. Согласно данным анализа российской когорты, включавшей 1810 пациентов,

потребность в ТЭ выше при сохранении умеренной и, особенно, высокой активности РА, наличии системных проявлений, более раннем начале болезни. Для таких больных характерны поздняя диагностика и большее число визитов к врачам различных специальностей до постановки диагноза. У них чаще отмечается назначение недостаточной дозы метотрексата (менее 15 мг в неделю) и в среднем более высокая доза ГК per os в анамнезе [42].

Среди других факторов риска можно выделить более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), серопозитивность по ревматоидному фактору, необходимость применения более одного БПВП, а также пожилой возраст и женский пол [36, 43, 44]. Хорошо известна ассоциация коморбидности и осложнений РА с более высокой частотой ТЭ крупных суставов. Например, сопутствующее ожирение увеличивает риск проведения ТЭ КС [20].

Влияние ревматоидного артрита на риск развития осложнений после тотального эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей

К наиболее частым осложнениям, сопровождающим ТЭ, относятся проблемы со стороны послеоперационной раны (увеличение времени заживления, поверхностная и глубокая раневая инфекция), компонентов протеза (перипротезная инфекция, вывихи, перипротезные переломы, асептическая нестабильность компонентов протеза), повреждения нервов (нейропатии седалищного и/или малоберцового нерва), а также общие осложнения (кровотечения, тромбозы и тромбоэмболии) [45, 46].

РА является известным фактором риска развития осложнений после ТЭ. Первые исследования, проводимые в этом направлении, выявили статистически значимо большую частоту развития инфекций у больных РА после ТЭ крупных суставов нижних конечностей [47]. J.C. Schrama и соавт. [48] в 2010 г. опубликовали анализ данных национального регистра, включавший 6629 больных РА и 102 157 больных ОА, которым провели ТЭ КС или ТБС. У больных РА риск проведения ревизии по поводу инфекции протеза коленного сустава оказался в 1,6 раза выше.

Повышенный риск сохранялся на протяжении 6 лет после операции. В то же время значимых различий по частоте развития инфекции после ТЭ ТБС обнаружено не было.

Данные метаанализа В. Ravi и соавт. [49], включившего 40 исследований, подтвердили, что РА является независимым фактором риска развития перипротезной инфекции и ранней ревизии после ТЭ КС, а также вывиха бедра после ТЭ ТБС (отношение шансов (ОШ) – 2,16; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,52–3,07) по сравнению с ОА. Однако частота поздних ревизий, 90-дневной смертности, венозных тромбозов между РА и ОА в этом исследовании не различалась. Кроме того, авторы отметили, что при анализе критериев отбора в группу РА только в 3 (7,5%) исследованиях из 40 диагноз был определен недвусмысленно, и только 11 (27,5%) исследований включали поправки на косвенные переменные (такие как возраст, пол и коморбидность). Поэтому в 2014 г. они опубликовали результаты собственного исследования, включавшего 43 997 пациентов с перенесенным ТЭ ТБС (доля РА – 3%), 71 793 пациентов с перенесенным ТЭ КС (доля РА – 4%). Пациенты с РА имели более высокую частоту вывиха бедра после ТЭ ТБС (2,45% по сравнению с 1,21% при ОА) и развития инфекции после ТЭ КС (1,26% по сравнению с 0,84% при ОА (с учетом поправки по возрасту и полу)). Высокий риск вывиха бедра сохранялся на протяжении 2 лет после операции (скорректированное отношение рисков (ОР) – 1,91; $p=0,001$) так же, как и риск развития инфекции протеза после ТЭ КС (скорректированное ОР=1,47; $p=0,03$) [50]. Интересно, что у хирургов, имеющих опыт проведения ТЭ при РА, частота осложнений была статистически значимо ниже (ОР=0,81; 95% ДИ: 0,71–0,93; $p=0,002$), чем у тех, кто имел опыт проведения ТЭ только при других заболеваниях (ОР=0,98; 95% ДИ: 0,97–1,00; $p=0,09$) [51]. С этими данными согласуются результаты когортного исследования Z.J. LoVerde и соавт. [52]. Ученые провели анализ частоты осложнений после ТЭ КС в хирургическом центре с большим опытом проведения ортопедических операций у больных РА. Было набрано 159 больных РА и 318 больных ОА. В этом исследовании РА не повышал риск развития таких осложнений, как инфекция поверхностных тканей (9,4% при РА и 10,1% при ОА; $p=0,82$), инфаркта миокарда (0,7% при РА и 0% при ОА; $p=0,33$) и тромбозов (1,3% при РА и 0,6% при ОА;

$p=0,60$). Случаев инфекции глубоких тканей не было зарегистрировано ни в одной из групп. При этом пациенты с РА имели статистически значимо более низкую оценку состояния здоровья по EQ-5D, чем больные ОА (соответственно 0,59 и 0,65; $p<0,01$), а 24,5% пациентов с РА получали ГК. Согласно данным когортного исследования R.L. Cordtz и соавт. [53], опубликованного тремя годами позже и включившего 3913 больных РА и 120 499 больных ОА после ТЭ КС и ТБС, прием ГК наряду с высоким значением индекса DAS28 (Disease Activity Score 28) (ОР=2,87; 95% ДИ: 1,12–7,34 и ОР=1,49; 95% ДИ: 1,01–2,20 соответственно) были факторами риска наступления смерти в течение 90 дней после операции.

Данные метаанализа D.K. Lee и соавт., основанного на 13 проспективных исследованиях, включающих 15 728 больных РА и 187 528 ОА, подтвердили, что частота развития перипротезной инфекции статистически значимо выше при РА по сравнению с ОА – соответственно 3,0% и 0,9% (ОШ=2,04; 95% ДИ: 1,37–3,05; $p<0,001$), тогда как частота развития поверхностной инфекции была сопоставима между группами – 5,8% и 4,7% (ОШ=1,12; 95% ДИ: 0,36–3,46; $p>0,05$). Соответственно доля пациентов, нуждающихся в ревизионном ТЭ в связи с инфекцией при РА также была выше, чем при ОА, – 1,0% и 0,5%; (ОШ=1,89; 95% ДИ: 1,34–2,66; $p<0,001$), при этом доля больных, перенесших ревизионное ТЭ по неинфекционным причинам, статистически значимо не различалась – 7,7% и 5,7% соответственно (ОШ=1,22; 95% ДИ: 0,74–2,00; $p>0,05$) [54].

Результаты приведенных исследований показывают, что профиль осложнений при ТЭ КС и ТБС имеет ряд отличий. Это подтверждают два недавно опубликованных метаанализа, объединяющие накопленные данные по частоте различных осложнений отдельно для ТЭ КС и ТЭ ТБС. Так, Y. Zhang и соавт. [55] представили систематический обзор и метаанализ 23 исследований ($n=877\ 695$), посвященных данной теме. Было показано, что у больных РА в сравнении с больными ОА значительно выше риск таких осложнений ТЭ, как вывих бедра, перипротезная инфекция, инфекция послеоперационной раны и ревизионные операции. Частота летальных исходов и тромбоза глубоких вен статистически значимо не различалась (рис. 2). Близкие данные были получены в масштабном метаанализе

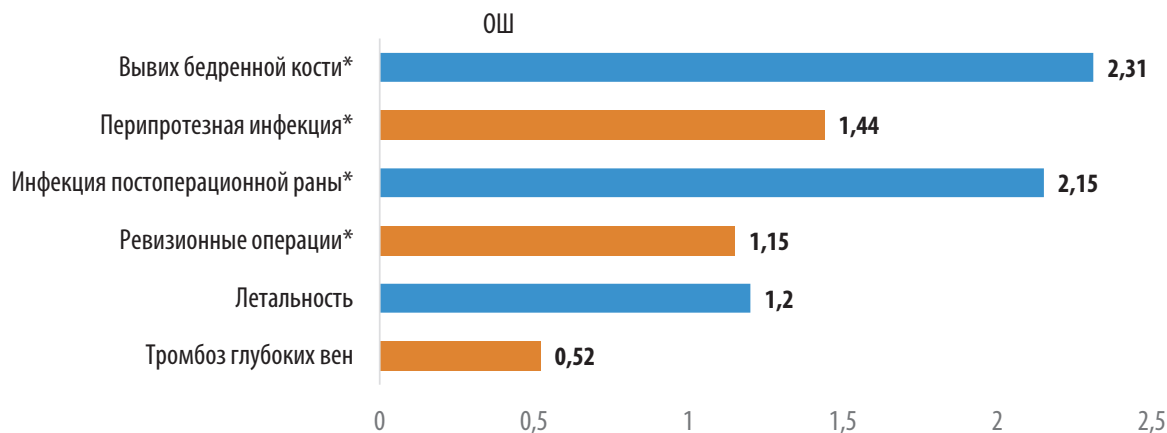


Рис. 2. Риск периоперационных осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматоидным артритом и остеоартритом (метаанализ 23 исследований, 34 479 больных ревматоидным артритом и 843 261 больной остеоартритом): ОШ – отношение шансов; * – $p<0,001$

Y. Qiao и соавт. [56], которые обобщили результаты 24 работ ($n=8\,033\,554$). Согласно полученным данным, пациенты с РА в сравнении пациентами с ОА статистически значимо чаще имели такие периоперационные осложнения, как инфекции (ОШ=1,61; 95% ДИ: 1,24–2,07; $p=0,0003$), глубокие инфекции в области протеза (ОШ=2,06; 95% ДИ: 1,37–3,09; $p=0,0005$) и перипротезные переломы (ОШ=1,87; 95% ДИ: 1,60–2,17; $p<0,00001$).

Влияние противоревматической терапии на риск развития осложнений после тотального эндопротезирования

Поскольку для лечения РА используются препараты с иммуносупрессивным действием, предполагалось, что такое лечение может увеличить риск развития инфекции и повлиять на скорость заживления послеоперационной раны. Однако отмена БПВП даже на 4–8 недель связана с риском обострения РА, что теоретически может увеличить частоту осложнений и снизить эффективность реабилитации. По мере накопления опыта оказалось, что терапия стандартными БПВП не только не увеличивает риск инфекции, а, напротив, снижает его благодаря контролю активности болезни [57]. После внедрения в клиническую практику ГИБП с различным механизмом действия накапливались данные об их влиянии на исход ТЭ при РА [58–64].

Основные принципы проведения противоревматической терапии в периоперационном периоде отражены в совместных рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Американской ассоциации хирургии КС и ТБС (AANKS, American Association of Hip and Knee Surgeons), представленных в 2017 г. [65]. Обзор этой работы, а также соответствующие российские клинические рекомендации читатель может найти в отечественной литературе [66–68]. В 2022 г. было опубликовано обновление рекомендаций ACR и AANKS [69, 70]. В новой редакции изменения коснулись прежде всего применения ингибиторов Янус-киназы (JAK, Janus kinase). В частности, срок прерывания курса тофацитиниба сократился с 7 до 3 дней, что обосновано высоким риском рецидива РА при прекращении приема этого препарата [71]. Подобные рекомендации распространяются на все ингибиторы JAK. Однако авторы подчеркивают, что интервал между операцией и возобновлением терапии ингибитором JAK может быть увеличен, если у пациента в анамнезе были серьезные инфекции, в том числе перипротезные. Кроме того, данные рекомендации не относятся к риску развития сердечно-сосудистых событий, связанных с применением таргетных синтетических БПВП (тсБПВП). Для ГК продолжение приема стабильной ежедневной дозы при РА рекомендовано в большей степени, чем пульс-терапия в день операции. Рекомендации по применению БПВП и ГИБП не претерпели изменений [72].

Функциональный результат тотального эндопротезирования суставов при ревматоидном артрите

Вопросы применения медикаментозной терапии в периоперационном периоде тесно связаны с последующим восстановлением пациента и функциональным результатом операции. Несмотря на рекомендацию по продолжению

приема БПВП [69, 70], значительная часть больных РА после ТЭ сталкиваются с обострением заболевания.

По данным проспективного исследования S.M. Goodman и соавт. [73], опубликованного в 2018 г., у 63% пациентов с РА ($n=120$) отмечалось обострение в течение 6 недель после первичного ТЭ КС или ТБС. Исходно у пациентов с обострением отмечались более высокие скорость оседания эритроцитов и уровень СРБ, активность РА по DAS28 и интенсивность боли. Значительная часть этих больных получила ГИБП, терапия которыми была приостановлена в периоперационном периоде. Самым значимым предиктором обострения была более высокая активность РА в преоперационном периоде (ОШ=2,12; $p=0,02$).

В работе S.M. Goodman и соавт. [74] изучалось влияние активности РА и обострения в послеоперационном периоде на интенсивность хронической боли и функциональные исходы через год после ТЭ. Были прослежены 122 пациента в течение года после ТЭ КС или ТБС. Через 6 недель после операции обострение наблюдалось у 68 больных, 37 из них (54,4%) имели признаки воспалительной активности РА еще до вмешательства. Среднее значение DAS28 в группе без обострения РА до операции составило $3,07 \pm 1,04$, тогда как в группе с обострением — $3,88 \pm 1,29$ ($p=0,0002$). При многофакторном анализе данных оказалось, что исходное значение DAS28 (до операции) определяло значения показателей боли и функции по опросникам KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) и HOOS (Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score): увеличение DAS28 на 1 единицу соответствовало ухудшению показателя боли на 2,42 пункта (стандартное отклонение (CO) — 1,05; $p=0,02$), а показателя функции — на 4,96 (CO=1,17; $p=0,0001$). Интересно, что обострение в послеоперационном периоде не было независимым фактором риска ухудшения показателей боли и функции. Эти результаты согласуются с отечественными данными о влиянии контроля за активностью РА на качество функционального исхода через год после ТЭ суставов нижних конечностей [57].

Имеется различие в результатах ТЭ КС и ТЭ ТБС. По данным S.M. Goodman и соавт. [75], функциональный результат через 2 года после ТЭ КС статистически значимо не различался при РА и ОА, несмотря на то, что пациенты с РА имели худшие показатели боли и функции по WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index). Однако через 2 года после ТЭ ТБС функциональный результат при РА был хуже, чем при ОА. При этом пациенты с РА имели исходно более высокие показатели WOMAC боль и функция в сравнении с ОА; эти различия сохранялись и после операции ($p<0,001$). Вероятность сохранения боли и неудовлетворительной функции при РА была в 4 раза выше, чем при ОА ($p<0,001$). Риск неудовлетворительного функционального исхода при ТЭ ТБС у больных РА также был существенно выше в сравнении с ОА (ОШ=4,32; 95% ДИ: 1,57–11,9) [76].

Следует отметить, что до настоящего времени нет убедительных данных в пользу того, что ГИБП по сравнению с БПВП снижают частоту ТЭ КС или ТБС у пациентов со сходной активностью РА. Известно также, что ГИБП не увеличивают общий срок службы («выживаемость») эндопротеза. В то же время частота ревизионного ТЭ у пациентов, получающих БПВП, ниже, что, вероятно, связано с лучшим контролем активности болезни [77].

Важное значение для успешной реабилитации после ТЭ имеет стабилизация состояния пациента в дооперационный период как в отношении активности РА, так и в отношении коморбидных заболеваний. Данное положение отражено в рекомендациях по периоперационному ведению больных при проведении ТЭ КС и ТБС Общества по ускорению реабилитации после операции (ERAS, Enhanced Recovery After Surgery Society) [78].

В последние годы много внимания уделяется параметрам, оцениваемым самим пациентом (PRO, patient-reported outcome), в том числе удовлетворенности пациентов лечением. Согласно проведенным в этом направлении исследованиям, пациенты с РА имеют в среднем более низкие ожидания от операции по сравнению с больными ОА. Однако удовлетворенность результатом операции после ТЭ КС оказалась одинаково высокой при РА и ОА. После ТЭ ТБС у больных РА удовлетворенность результатом в среднем ниже, чем у больных ОА [75, 76, 79]. Улучшение показателей общего качества жизни менее выражено при РА по сравнению с ОА, что, вероятно, связано с системным полиартикулярным поражением при первом заболевании [80–82].

Заключение

ТЭ остается эффективным методом лечения для тех больных РА или ОА, у которых консервативная терапия оказалась неэффективной. Данные национальных регистров позволяют определить тенденции динамики частоты ТЭ при этих заболеваниях. С внедрением в прак-

тику ГИПБ и концепции Т2Т число случаев ТЭ КС и ТБС при РА значительно снизилось, тогда как при ОА оно продолжает увеличиваться. Данные исследований последних лет подтверждают влияние активности РА как на необходимость проведения ТЭ, так и на функциональный результат в отдаленном послеоперационном периоде. Улучшение контроля активности РА наряду с увеличением продолжительности жизни способствует повышению возраста проведения первичного ТЭ. Совершенствование техники проведения ТЭ и увеличение количества специализированных ортопедических центров улучшает результаты оперативного лечения. Несмотря на более высокую частоту послеоперационных осложнений при РА, современные подходы к периоперационному ведению этих больных помогают минимизировать риск развития неблагоприятных исходов, добиться улучшения качества жизни и высокой удовлетворенности пациентов результатом операции.

Исследование проводилось в рамках фундаментальной научной темы № 12304180014-0.

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

- Flury A, Weigelt L, Camenzind RS, Fritz B, Hasler J, Baumgaertner B, et al. Total and unicompartmental knee arthroplasty are equivalent treatment options in end-stage spontaneous osteonecrosis of the knee, and the size of the lesion has no influence on the results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29(10):3254–3261. doi: 10.1007/s00167-020-06132-z
- Pincus T, Sokka TF, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1009–1019. doi: 10.1002/art.20941
- Pincus T, Sokka TF, Chung CP, Cawkwell G. Declines in number of tender and swollen joints in patients with rheumatoid arthritis seen in standard care in 1985 versus 2001: Possible considerations for revision of inclusion criteria for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):878–883. doi: 10.1136/ard.2005.044131
- van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al.; TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063–1074. doi: 10.1002/art.21655
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400–1411. doi: 10.1002/art.20217
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al.; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987–997. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Kapetanovic MC, Lindqvist E, Saxne TF, Eberhardt K. Orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis over 20 years: Prevalence and predictive factors of large joint replacement. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1412–1416. doi: 10.1136/ard.2007.086710
- Weiss RJ, Stark A, Wick MC, Ehlin A, Palmblad K, Wretenberg P. Orthopaedic surgery of the lower limbs in 49,802 rheumatoid arthritis patients: Results from the Swedish National Inpatient Registry during 1987 to 2001. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):335–341. doi: 10.1136/ard.2005.039420
- Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O. Reduction in orthopedic surgery among patients with chronic inflammatory joint disease in Norway, 1994–2004. *Arthritis Rheum.* 2007;57(3):529–532. doi: 10.1002/art.22628
- Nystad TW, Fenstad AM, Furnes O, Havelin LI, Skrederstuen AK, Fevang BT. Reduction in orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis: A Norwegian register-based study. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(1):1–7. doi: 10.3109/03009742.2015.1050451
- Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P. Stable occurrence of knee and hip total joint replacement in Central Finland between 1986 and 2003: An indication of improved long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):341–344. doi: 10.1136/ard.2006.057067
- Skyttä ET, Honkanen PB, Eskelinen A, Huhtala H, Remes V. Fewer and older patients with rheumatoid arthritis need total knee replacement. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(5):345–349. doi: 10.3109/03009742.2012.681061

14. Jämsen E, Virta LJ, Hakala M, Kauppi MJ, Malmivaara A, Lehto MU. The decline in joint replacement surgery in rheumatoid arthritis is associated with a concomitant increase in the intensity of anti-rheumatic therapy: A nationwide register-based study from 1995 through 2010. *Acta Orthop*. 2013;84(4):331-337. doi: 10.3109/17453674.2013.810519
15. Manrique Arijia S, López Lasanta M, Jiménez Núñez FG, Ureña I, Espiño-Lorenzo P, Romero Barco CM, et al. Tendencia anual de las artroplastias de rodilla y cadera en artritis reumatoide entre 1998–2007 [Annual trends in knee and hip arthroplasty in rheumatoid arthritis 1998–2007]. *Reumatol Clin*. 2011;7(6): 380-384. doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.012
16. Peña M, Quirós-Donate J, Pérez Fernández E, Crespi-Villarías N, Dieguez Costa E, García-Vadillo A, et al. Orthopedic surgery in rheumatoid arthritis: Results from the Spanish National Registry of Hospitalized Patients over 17 Years. *J Rheumatol*. 2020;47(3):341-348. doi: 10.3899/jrheum.190182
17. Nikiphorou E, Carpenter L, Morris S, Macgregor AJ, Dixey J, Kiely P, et al. Hand and foot surgery rates in rheumatoid arthritis have declined from 1986 to 2011, but large-joint replacement rates remain unchanged: Results from two UK inception cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1081-1089. doi: 10.1002/art.38344
18. Hawley S, Cordtz R, Dreyer L, Edwards CJ, Arden NK, Delmestri A, et al. Association between NICE guidance on biologic therapies with rates of hip and knee replacement among rheumatoid arthritis patients in England and Wales: An interrupted time-series analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):605-610. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.09.006
19. Hawley S, Ali MS, Cordtz R, Dreyer L, Edwards CJ, Arden NK, et al. Impact of TNF inhibitor therapy on joint replacement rates in rheumatoid arthritis: A matched cohort analysis of BSRBR-RA UK registry data. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1168-1175. doi: 10.1093/rheumatology/key424
20. Hawley S, Edwards CJ, Arden NK, Delmestri A, Cooper C, Judge A, et al. Descriptive epidemiology of hip and knee replacement in rheumatoid arthritis: An analysis of UK electronic medical records. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):237-244. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.008
21. Hekmat K, Jacobsson L, Nilsson JÅ, Petersson IF, Robertsson O, Garellick G, et al. Decrease in the incidence of total hip arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis – Results from a well-defined population in south Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R67. doi: 10.1186/ar3328
22. Zhou VY, Lacaille D, Lu N, Kopec JA, Garbuz DS, Qian Y, et al. Has the incidence of total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis decreased in the era of biologics use? A population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1819-1830. doi: 10.1093/rheumatology/keab643
23. Cordtz RL, Hawley S, Prieto-Alhambra D, Højgaard P, Zobbe K, Overgaard S, et al. Incidence of hip and knee replacement in patients with rheumatoid arthritis following the introduction of biological DMARDs: An interrupted time-series analysis using nationwide Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):684-689. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212424
24. Pedersen AB, Mor A, Mehnert F, Thomsen RW, Johnsen SP, Nørgaard M. Rheumatoid arthritis: Trends in antirheumatic drug use, C-reactive protein levels, and surgical burden. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2247-2254. doi: 10.3899/jrheum.141297
25. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Ochi K, Ishida O, Yano K, et al. Recent trends in orthopedic surgery aiming to improve quality of life for those with rheumatoid arthritis: Data from a large observational cohort. *J Rheumatol*. 2014;41(5):862-866. doi: 10.3899/jrheum.131018
26. Matsumoto T, Nishino J, Izawa N, Naito M, Hirose J, Tanaka S, et al. Trends in treatment, outcomes, and incidence of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis: An observational cohort study using the Japanese National Database of Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1575-1582. doi: 10.3899/jrheum.170046
27. Asai S, Takemoto T, Takahashi N, Oguchi T, Ishiguro N, Kojima T. Fifteen-year trends in the number and age of patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee and hip arthroplasty: A comparison study with osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):768-771. doi: 10.1080/14397595.2020.1812794
28. Tung KK, Lee YH, Lin CC, Lee CH, Lin MC, Wei JC. Opposing trends in total knee and hip arthroplasties for patients with rheumatoid arthritis vs. the general population – A 14-year retrospective study in Taiwan. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:640275. doi: 10.3389/fmed.2021.640275
29. Taylor-Williams O, Inderjeeth CA, Almutairi KB, Keen H, Preen DB, Nossent JC. Total hip replacement in patients with rheumatoid arthritis: Trends in incidence and complication rates over 35 years. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):565-580. doi: 10.1007/s40744-021-00414-9
30. da Silva E, Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Matteson EL. Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Rheum*. 2003;49(2):216-220. doi: 10.1002/art.10998
31. Louie GH, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983–2007. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):868-871. doi: 10.1136/ard.2009.112474
32. Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, Goodman SM, Figgie MP, Mandl LA. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1432-1439. doi: 10.1002/art.38384
33. Onuoha KO, Solow M, Newman JM, Sodhi N, Pivec R, Khlopas A, et al. Have the annual trends of total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis patients decreased? *Ann Transl Med*. 2017;5(Suppl 3):S35. doi: 10.21037/atm.2017.11.15
34. Harb MA, Solow M, Newman JM, Sodhi N, Pivec R, George J, et al. Have the annual trends of total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients changed? *J Knee Surg*. 2018;31(9):841-845. doi: 10.1055/s-0037-1615822
35. Young BL, Watson SL, Perez JL, McGwin G, Singh JA, Ponce BA. Trends in joint replacement surgery in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(2):158-164. doi: 10.3899/jrheum.170001
36. Richter MD, Crowson CS, Matteson EL, Makol A. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis: A population-based study to identify risk factors, sex differences, and time trends. *Arthritis Care Res*. 2018;70(10):1546-1550. doi: 10.1002/acr.23499
37. Hodo TW, Wilder JH, Ross BJ, Cole MW, Savoie FH 3rd, Sherman WF. Trends in total joint arthroplasty among patients with rheumatoid arthritis: The effect of recent disease modifying antirheumatic drug utilization guidelines. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2022;6(12):e22.00209. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-22-00209
38. Ravi B, Croxford R, Reichmann WM, Losina E, Katz JN, Hawker GA. The changing demographics of total joint arthroplasty recipients in the United States and Ontario from 2001 to 2007. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(5):637-647. doi: 10.1016/j.berrh.2012.07.014
39. Kahlenberg CA, Gibbons JAB, Jannat-Khah DP, Goodman SM, Mandl LA, Sculco PK, et al. Use of total hip arthroplasty in patients under 21 years old: A US population analysis. *J Arthroplasty*. 2021;36(12):3928-3933.e1. doi: 10.1016/j.arth.2021.08.004
40. Swarup I, Lee YY, Christoph EI, Mandl LA, Goodman SM, Figgie MP. Implant survival and patient-reported outcomes after total hip arthroplasty in young patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Arthroplasty*. 2015;30(3):398-402. doi: 10.1016/j.arth.2014.09.018
41. Konopitski A, Okafor C, Smith B, Baldwin K, Sheth NP. Evolution of total hip arthroplasty in patients younger than 30 years of age: A systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(2):1081-1094. doi: 10.1007/s00402-022-04357-w
42. Галушко ЕА, Эрдес ШФ, Амирджанова ВН. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2011;1:21-26. [Galushko EA, Erdes ShF, Amirdzhanova VN. The specific features of diagnosis of rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science*

- and Practice. 2011;1:21–26 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2011-863
43. Poole CD, Conway P, Reynolds A, Currie CJ. The association between C-reactive protein and the likelihood of progression to joint replacement in people with rheumatoid arthritis: A retrospective observational study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2008;9:146–149. doi: 10.1186/1471-2474-9-146
 44. Saidane O, Gafsi L, Tekaya AB, Mahmoud I, Tekaya R, Abdelmoula L. Joint surgery in Tunisian rheumatoid arthritis patients: Prevalence and risk factors. *Arch Rheumatol.* 2019;35(3):426–434. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7483
 45. Корнилов НН, Куляба ТА, Филь АС, Муравьева ЮВ. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.П. Вредена за 2011–2013 годы. *Травматология и ортопедия России.* 2015;21(1):136–151. [Kornilov NN, Kulyaba TA, Fil AS, Muravyeva YV. Data of knee arthroplasty register of Vredin Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics for period 2011–2013. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2015;21(1):136–151 (In Russ.)). doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151
 46. Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Коваленко АН, Тогоев ЗА, Лю Б, Билык СС. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2014;20(2):5–13. [Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, Totoyev ZA, Lyu B, Bilyk SS. The structure of early revisions after hip replacement. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2014;20(2):5–13 (In Russ.)). doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-2-5-13
 47. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1713–1720. doi: 10.1002/art.24060
 48. Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, Engesaeter LB, Furnes O, Havelin LI, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: A prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(4):473–479. doi: 10.1002/acr.20036
 49. Ravi B, Escott B, Shah PS, Jenkinson R, Chahal J, Bogoch E, et al. A systematic review and meta-analysis comparing complications following total joint arthroplasty for rheumatoid arthritis versus for osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):3839–3849. doi: 10.1002/art.37690
 50. Ravi B, Croxford R, Hollands S, Paterson JM, Bogoch E, Kredner H, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):254–263. doi: 10.1002/art.38231
 51. Ravi B, Croxford R, Austin PC, Hollands S, Paterson JM, Bogoch E, et al. Increased surgeon experience with rheumatoid arthritis reduces the risk of complications following total joint arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):488–496. doi: 10.1002/art.38205
 52. LoVerde ZJ, Mandl LA, Johnson BK, Figgie MP, Boettner F, Lee YY, et al. Rheumatoid arthritis does not increase risk of short-term adverse events after total knee arthroplasty: A retrospective case-control study. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1123–1130. doi: 10.3899/jrheum.141251
 53. Cordtz RL, Zobbe K, Højgaard P, Kristensen LE, Overgaard S, Odgaard A, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):281–288. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212339
 54. Lee DK, Kim HJ, Cho IY, Lee DH. Infection and revision rates following primary total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: A meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(12):3800–3807. doi: 10.1007/s00167-016-4306-8
 55. Zhang Y, Chu SS, Liu K, Huang Q, Wang Y. Outcomes in patients with rheumatoid versus osteoarthritis for total hip arthroplasty: A meta-analysis and systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;56:152061. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152061
 56. Qiao Y, Li F, Zhang L, Song X, Yu X, Zhang H, et al. A systematic review and meta-analysis comparing outcomes following total knee arthroplasty for rheumatoid arthritis versus for osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2023;24(1):484. doi: 10.1186/s12891-023-06601-9
 57. Савенкова НА, Амирджанова ВН, Макаров СА, Логунов АЛ, Макаров МА, Коломацкий ВВ, и др. Отменять ли базисную терапию больным ревматоидным артритом перед эндопротезированием суставов? *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(5):46–50. [Savenkova NA, Amirdzhanova VN, Makarov SA, Logunov AL, Makarov MA, Kolomatsky VV, et al. Should disease-modifying therapy be stopped in patients with rheumatoid arthritis before endoprosthetic joint replacement? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(5):46–50 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2011-1460
 58. Cordtz R, Odgaard A, Kristensen LE, Overgaard S, Dreyer L. Risk of medical complications following total hip or knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: A register-based cohort study from Denmark. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(1):30–35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.007
 59. Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(3):573–582. doi: 10.1093/rheumatology/kev364
 60. Goodman SM, Nocon AA, Selemon NA, Shopsin B, Fulmer Y, Decker ME, et al. Increased *Staphylococcus aureus* nasal carriage rates in rheumatoid arthritis patients on biologic therapy. *J Arthroplasty.* 2019;34(5):954–958. doi: 10.1016/j.arth.2019.01.025
 61. Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(5):469–475. doi: 10.1007/s10165-011-0423-x
 62. Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Макаров СА, Насонов ЕЛ. Осложнения после эндопротезирования суставов у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):43–48. [Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Makarov SA, Nasonov EL. Complications after endoprosthetic joint replacement in patients receiving genetically engineered biological agents. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):43–48 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2012-708
 63. Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S, Pane I, Combe B, Sibilia J, et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: Data from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1874–1879. doi: 10.1002/acr.22056
 64. Bains SS, Chen Z, Sax OC, Salib CG, Paulson AE, Delanois RE. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs do not increase risk for prosthetic joint infection in setting of total knee arthroplasty. *J Knee Surg.* 2024;37(2):121–127. doi: 10.1055/s-0042-1760389
 65. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1538–1551. doi: 10.1002/art.40149
 66. Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов — 2017. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):549–555. [Amirdzhanova VN, Karateev AE, Pogozheva EYu. Review of the 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons

- guidelines for the perioperative management and antirheumatic therapy of patients with rheumatic diseases before total knee and hip arthroplasty. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):549-555 [In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-549-555
67. Амирджанова ВН, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Липина ММ. Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):366-375. [Amirdzhanova VN, Makarov MA, Byalik EI, Makarov SA, Lipina MM. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):366-375 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-366-375
 68. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
 69. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(9):1399-1408. doi: 10.1002/acr.24893
 70. Амирджанова ВН, Макаров МА, Каратеев АЕ, Храмов АЭ, Маглеваний СВ, Розов АВ, и др. Обновленные рекомендации Американской коллегии ревматологов/Американской ассоциации хирургов тазобедренного и коленного суставов по периоперационному назначению противоревматических препаратов пациентам с ревматическими заболеваниями, которым выполняется тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава 2022. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):260-267. [Amirjanova VN, Makarov MA, Karateev AE, Khramov AE, Maglevaniy SV, Rozov AV, et al. Updated American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty 2022. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):260-267 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-260-267
 71. Kaine J, Tesser J, Takiya L, DeMasi R, Wang L, Snyder M, et al. Re-establishment of efficacy of tofacitinib, an oral JAK inhibitor, after temporary discontinuation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2127-2137. doi: 10.1007/s10067-020-04956-1
 72. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death> (Accessed: 12th July 2021).
 73. Goodman SM, Bykerk VP, DiCarlo E, Cummings RW, Donlin LT, Orange DE, et al. Flares in patients with rheumatoid arthritis after total hip and total knee arthroplasty: Rates, characteristics, and risk factors. *J Rheumatol*. 2018;45(5):604-611. doi: 10.3899/jrheum.170366
 74. Goodman SM, Mirza SZ, DiCarlo EF, Pearce-Fisher D, Zhang M, Mehta B, et al. Rheumatoid arthritis flares after total hip and total knee arthroplasty: Outcomes at one year. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):925-932. doi: 10.1002/acr.24091
 75. Goodman SM, Johnson B, Zhang M, Huang WT, Zhu R, Figgie M, et al. Patients with rheumatoid arthritis have similar excellent outcomes after total knee replacement compared with patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(1):46-53. doi: 10.3899/jrheum.150525
 76. Goodman SM, Ramsden-Stein DN, Huang WT, Zhu R, Figgie MP, Alexiades MM, et al. Patients with rheumatoid arthritis are more likely to have pain and poor function after total hip replacements than patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1774-1780. doi: 10.3899/jrheum.140011
 77. Aaltonen KJ, Virkki LM, Jämsen E, Sokka T, Kontinen YT, Peltonen R, et al. Do biologic drugs affect the need for and outcome of joint replacements in patients with rheumatoid arthritis? A register-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):55-62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.002
 78. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Acta Orthop*. 2020;91(1):3-19. doi: 10.1080/17453674.2019.1683790
 79. Blevins JL, Chiu YF, Lyman S, Goodman SM, Mandl LA, Sculco PK, et al. Comparison of expectations and outcomes in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2019;34(9):1946-1952.e2. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.034
 80. Burn E, Edwards CJ, Murray DW, Silman A, Cooper C, Arden NK, et al. The effect of rheumatoid arthritis on patient-reported outcomes following knee and hip replacement: Evidence from routinely collected data. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):1016-1024. doi: 10.1093/rheumatology/key409
 81. Kobayashi S, Niki Y, Harato K, Nagura T, Nakamura M, Matsumoto M. Rheumatoid arthritis patients achieve better satisfaction but lower functional activities as compared to osteoarthritis patients after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2019;34(3):478-482.e1. doi: 10.1016/j.arth.2018.11.003
 82. Dusad A, Pedro S, Mikuls TR, Hartman CW, Garvin KL, O'Dell JR, et al. Impact of total knee arthroplasty as assessed using patient-reported pain and health-related quality of life indices: Rheumatoid arthritis versus osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2503-2511. doi: 10.1002/art.39221

Хлабощина В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6334-2903>

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

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

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

Рецидивирующий полихондрит (клинические наблюдения)

Е.Н. Скрябина, О.Л. Александрова, И.А. Романова, А.П. Ребров, Н.М. Никитина

ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный
медицинский
университет имени
В.И. Разумовского»
Минздрава России
(410012, Российская
Федерация, Саратов,
ул. Большая
Казачья, 112)

Saratov State Medical
University named after
V.I. Razumovsky (410012,
Russian Federation,
Saratov, Bolshaya
Kazachya str., 112)

Контакты: Романова
Ирина Александровна,
irina-charitonova@
yandex.ru
Contacts: Irina Romanova,
irina-charitonova@
yandex.ru

Поступила 10.10.2023
Принята 04.03.2024

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) — аутоиммунное заболевание, проявляющееся как повторными приступами, так и персистирующим воспалительным процессом с прогрессирующим разрушением хрящевых структур, в частности, хондритом ушей, носа, гортани, бронхов, суставов. РПХ является редким заболеванием (в мире описано около 1000 случаев). Диагностика РПХ и выбор тактики его лечения представляют большие сложности, что связано с редкостью патологии, волнообразным, непредсказуемым течением, отсутствием специфических лабораторных маркеров. Представленные в статье клинические наблюдения подтверждают сложность диагностики РПХ. До верификации заболевания оба пациента неоднократно обращались к разным специалистам: диагноз у первой пациентки был выставлен спустя 3 месяца после появления характерных симптомов РПХ, у второго пациента — спустя 1,5 года. Поздняя диагностика и отсутствие унифицированного подхода к лечению явились причиной развития у второго пациента прогностически неблагоприятного поражения — хондрита и перихондрита гортани.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит, поражение хряща, редкое заболевание
Для цитирования: Скрябина ЕН, Александрова ОЛ, Романова ИА, Ребров АП, Никитина НМ. Рецидивирующий полихондрит (клинические наблюдения). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):237–243.

RELAPSING POLYCHONDROITIS (CLINICAL OBSERVATIONS)

Elena N. Skryabina, Olga L. Aleksandrova, Irina A. Romanova, Andrey P. Rebrov, Natalia M. Nikitina

Relapsing polychondritis (RPC) is an autoimmune disease manifested by both repeated attacks and a persistent inflammatory process with progressive destruction of cartilaginous structures, in particular, chondritis of the ears, nose, larynx, bronchi, and joints. RPC is a rare disease (about 1000 cases have been described worldwide). Diagnosis of RPC and the choice of treatment tactics are very difficult, which is associated with the rarity of the pathology, undulating, unpredictable course, and the lack of specific laboratory markers. The clinical observations presented in the article confirm the complexity of diagnosing RPC. Before the disease was verified, both patients repeatedly consulted different specialists: the first patient was diagnosed 3 months after the onset of characteristic symptoms of RPC, and the second patient — 1.5 years later. Late diagnosis and the lack of a unified approach to treatment were the reason for the development of prognostically unfavorable lesions in the second patient — chondritis and perichondritis of the larynx.

Key words: relapsing polychondritis, cartilage damage, rare disease

For citation: Skryabina EN, Aleksandrova OL, Romanova IA, Rebrov AP, Nikitina NM. Relapsing polychondritis (clinical observations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2): 237–243 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-237-243

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) — аутоиммунное заболевание, проявляющееся как повторными приступами, так и персистирующим воспалительным процессом с прогрессирующим разрушением хрящевых структур, в частности хондритом ушей, носа, гортани, бронхов, суставов. В патологический процесс могут вовлекаться богатые протеогликанами структуры: глаза, сердце, кровеносные сосуды, внутреннее ухо, кожа [1, 2].

РПХ является редким заболеванием (в мире описано около 1000 случаев); одинаково часто болеют как мужчины, так и женщины. Может возникнуть в любом возрасте, преимущественно в 4–5-м десятилетии жизни [3, 4]. РПХ описан в 1923 г. R. Jaksh-Wartenhost [5], а в 1960 г. — группой исследователей С.М. Pearson и соавт. [6], которые и дали ему название, сохранившееся до настоящего времени.

Этиология РПХ остается неясной. Имеются сведения, подтверждающие аутоиммунный механизм развития данной патологии [7, 8]. К ним относится обнаружение у 33%

пациентов с РПХ антител к коллагену II типа, которые реагируют с коллагеновым компонентом матрикса; наиболее высокий их уровень отмечается в периоды активной фазы заболевания. У некоторых пациентов во время обострения РПХ находят также циркулирующие иммунные комплексы [7].

По мнению Н.П. Шилкиной и соавт. [9], РПХ относится к группе заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления, а не иммунодефицит, не инфекционный агент, не высокие титры антител, характерные для аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что гиперпродукция провоспалительного цитокина — интерлейкина 1 — во многом определяет «перекрест» между аутоиммунным процессом и аутовоспалением, характерным для иммуновоспалительных заболеваний человека [10].

Клиническая картина РПХ проявляется общими (конституциональными) и локальными симптомами. Конституциональные симптомы представлены лихорадкой,

похуданием, кожной сыпью, что характерно для многих ревматических заболеваний и делает затруднительной диагностику на первых этапах [3]. Хотя локальные симптомы и отличаются яркостью и специфичностью, редкость данной патологии и обусловленная ею малая осведомленность врачей, широкий спектр возможных симптомов, отсутствие патогномичных лабораторно-инструментальных признаков могут отсрочить установление диагноза на многие годы. По мнению ряда авторов [4], одна треть пациентов посещают 5 и более врачей, прежде чем будет поставлен окончательный диагноз.

Наиболее частым поражением (до 84% случаев) при РПХ является воспалительный процесс в хрящах ушных раковин. Он проявляется внезапной болью, отеком, уплотнением, гиперемией наружного уха. Мочки уха из-за отсутствия в них хряща обычно не воспалены. Постепенно ухо становится дряблым, бесформенным из-за замещения в нем хряща фиброзной тканью. При вовлечении в процесс слухового прохода, среднего и внутреннего уха развиваются слуховые и вестибулярные расстройства [11].

Частота поражения хрящей носа достигает 64%; эти изменения проявляются ринореей, образованием в носу корочек, носовыми кровотечениями, чувством распирания в области переносицы. В дальнейшем при длительно текущем РПХ происходит изменение спинки носа с развитием седловидной деформации [4, 11].

В 71% случаев при РПХ встречаются миалгии, артралгии и асимметричный, неэрозивный артрит без формирования деформаций, с вовлечением как мелких, так и крупных суставов. Характерна боль в ребрах, груди, парастеральных сочленениях, ограничивающая дыхательные экскурсии [12].

Поражение глаз наблюдается в половине случаев: развивается проптоз (смещение глазного яблока вперед и вниз), склерит, эписклерит, увеит, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, ретинопатия, тромбозы сетчатки, ишемическая нейропатия глазного нерва [11, 12].

Вовлечение в процесс сердечно-сосудистой системы наблюдается у 25% больных РПХ. Вследствие расширения корня аорты наиболее часто развивается аортальная недостаточность. Реже отмечены митральная недостаточность, перикардит, инфаркт миокарда [3, 11].

Наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным проявлением РПХ является поражение дыхательных путей. Характерно разрастание воспалительной ткани в просвете трахеи, глотки, подглоточного пространства, гортани, бронхов. В дальнейшем вследствие фиброзных изменений уменьшается хрящевая поддержка, формируются контрактуры, приводящие к стенозу трахеи, коллапсу дыхательных путей, развитию одышки, кашля, стридорозного дыхания, дыхательной недостаточности [11, 12].

Вовлечение в воспалительный процесс почек приводит к формированию пролиферативного и некротизирующего гломерулонефрита, что может стать причиной уремии [4, 12].

Поражение нервной системы проявляется упорными головными болями, нейропатией, вовлечением черепно-мозговых нервов, судорогами, комой, гемиплегией, атаксией [12].

У 36% больных отмечены неспецифические изменения кожи (язвы, папулы, пурпура, узелки). При гистологическом исследовании пораженного участка кожи опреде-

ляются лейкоцитокластический васкулит, тромбоз мелких сосудов, панникулит [4].

Лабораторные данные при РПХ неспецифичны и отражают течение воспалительного процесса [12]. Наблюдается увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 50–60 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), умеренный лейкоцитоз, умеренная нормохромная анемия аутоиммунного происхождения. Могут выявляться ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарные антитела (АНА) в низких титрах, у 10% больных обнаруживаются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

Характерными для РПХ рентгенологическими симптомами являются сужение воздушных столбов трахеи при ее стенозе на рентгенограммах мягких тканей шеи, а также кальцификация хряща ушных раковин. Компьютерная томография (КТ) позволяет выявить утолщение и стеноз трахеи и бронхов, наличие кальцификации, степень отека подсвязочного пространства глотки. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводят дифференцировку утолщения грудной аорты от ее дилатации. Используются также эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография (ЭКГ), методы исследования функции внешнего дыхания. При гистологическом исследовании хрящевой ткани у больных РПХ можно обнаружить хондролит, хондрит, перихондрит, однако, по мнению многих специалистов, данный метод обследования не является обязательным для верификации диагноза [12].

В отдельных исследованиях продемонстрирована ценность позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой для ранней диагностики болезни, выявления субклинического хондрита, оценки активности РПХ, уточнения распространенности поражения и контроля эффективности лечения. Наличие очагов с повышенным накоплением радиофармпрепарата в хрящевой ткани может стать новым критерием диагностики РПХ [13, 14].

Диагноз РПХ устанавливается в первую очередь на основании клинических данных. При наличии убедительного симптомокомплекса врач может использовать диагностические критерии L.P. McAdam и соавт. [15], J.M. Damiani и H.L. Levine [16], C.J. Michet и соавт. [17].

Критерии L.P. McAdam и соавт. [15] требуют наличия как минимум 3 признаков из следующих 6:

- 1) двусторонний хондрит ушных раковин;
- 2) неэрозивный серонегативный полиартрит;
- 3) хондрит носа;
- 4) поражение органа зрения;
- 5) хондрит дыхательных путей;
- 6) поражение кохлеарного и/или вестибулярного аппарата.

J.M. Damiani и H.L. Levine [16] модифицировали критерии, сделав необходимым для достоверного диагноза сочетание одного из шести критериев L.P. McAdam и соавт. с гистологическим подтверждением и/или эффективностью глюкокортикоидов (ГК) или дапсона. В настоящее время в основном используются критерии C.J. Michet и соавт. [17], для которых не требуется биопсия, однако необходимо наличие доказанного хондрита как минимум двух из трех локализаций (хрящей уха, носа или гортани/трахеи) или воспаление одного из этих хрящей плюс два других симптома, в том числе поражение органа зрения, вестибулярные нарушения, снижение слуха и серонегативный артрит.

Наиболее частой причиной смерти при РПХ является вторичная инфекция на фоне терапии ГК. Поражение органов дыхания приводит к смерти в 10–50% случаев. Третьей причиной смерти является поражение почек [12].

Основным методом лечения является терапия ГК. Дозы ГК, по данным разных авторов, существенно различаются в зависимости от течения РПХ, в среднем составляя 1 мг/кг массы тела в сутки. При тяжелом течении РПХ возможно использование ГК в режиме пульс-терапии.

Также применяются иммуносупрессивные препараты: метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин. Появились сообщения о применении генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаба, этанерцепта, ритуксимаба) [11], тофацитиниба [3]. Однако рандомизированных клинических исследований не проводилось из-за редкой встречаемости заболевания. По данным ряда авторов, при легком течении РПХ возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и колхицина.

Приводим клинические наблюдения пациентов с полихондритом.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка И., 1980 г. р., считает себя больной с сентября 2021 г., когда во время пребывания на солнце (отдых на морском побережье) появились гиперемия, кожный зуд, боли и чувство распирания в мышцах голеней. Обратилась к дерматологу, был установлен диагноз: Фотоконтактный дерматит. Назначен бетаметазон в виде мази 2 раза в день в течение 7 дней, использование солнцезащитных кремов, защитной одежды. Эффект от лечения в период пребывания в отпуске был умеренным (исчезло ощущение распирания в голени, уменьшились боли, кожный зуд, гиперемия голеней). Неполное положительное воздействие местной терапии в период пребывания на морском побережье сохранялось в течение 10 дней.

Через неделю после возвращения в г. Саратов дерматит, миалгии исчезли, но спустя 2 недели появились боли, гиперемия в области правой ушной раковины, которые постепенно нарастали. Отмечалось повышение СОЭ до 35 мм/ч, уровня СРБ — до 48,0 мг/л. В октябре 2021 г. консультирована оториноларингологом амбулаторно, установлен диагноз: Перихондрит правого уха. Назначена антибактериальная терапия (амоксиклав 500 мг с клавулановой кислотой 125 мг) в течение недели, местно — мазь Вишневского, диклофенак-гель. Лечение было малоэффективным: несколько уменьшились боли (с 7 до 5 по числовой рейтинговой шкале) и отечность правой ушной раковины.

В ноябре 2021 г. в связи с присоединением зуда в правой ушной раковине дерматологом была заподозрена экзема, назначен бетаметазон 1,0 внутримышечно № 2. После инъекций бетаметазона купирован кожный зуд, значительно уменьшились боли, гиперемия, отечность правой ушной раковины, снизились СОЭ (до 30 мм/ч) и уровень СРБ (до 32 мг/л). Через 2 недели наступило ухудшение состояния: усилилась боль в области правого уха, появились ощущение заложенности в нем, звон в ушах, головокружение, сопровождавшееся тошнотой, рвотой, нарушением равновесия.

В конце ноября 2021 г. по экстренным показаниям была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы, где был поставлен диагноз: Дегенеративно-дистрофическое заболевание шейного отдела позвоночника; обсуждалась болезнь Меньера. На фоне лечения НПВП, средствами, улучшающими метаболические процессы головного мозга, состояние несколько улучшилось. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение.

Резкое ухудшение самочувствия наступило 08.12.2021. Отмечалось повышение температуры до 37,5 °С, появление сильных болей в горле, затрудненного глотания, усиление боли, отечности, гиперемии правой ушной раковины, а затем появление аналогичных изменений в левой ушной раковине. Амбулаторно осмотрена оториноларингологом, установлен диагноз: Острый ларингит, хронический тонзиллит вне обострения. Пациентка была консультирована ревматологом, заподозрен РПХ с поражением хрящей ушных раковин, трахеи.

Больная была госпитализирована в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» (ОКБ) г. Саратова. При поступлении состояние среднетяжелое. Температура тела — 38,4 °С. Обращали на себя внимание гиперемия, отек и болезненность обеих ушных раковин без поражения мочек ушей (рис. 1а, б).

Суставы внешне не были изменены, подвижность суставов сохранена в полном объеме. Болезненности грудинно-ключичных и грудинно-реберных сочленений не выявлено.

Тонус и тургор мышц сохранены. Периферические лимфоузлы не увеличены. Патологии органов дыхания, кровообращения, пищеварительной системы выявлено не было.

В общем анализе крови (ОАК) количество форменных элементов в норме, отмечалось повышение СОЭ до 60 мм/ч, уровня СРБ — до 105 мг/л. Общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БАК), коагулограмма — без патологических изменений. Антитела к двуспиральной ДНК и РФ не обнаружены. Выявлены АНА, антитела к Scl-70 (анти-Scl-70). При инструментальном исследовании (рентгенография органов грудной клетки, КТ гортани, ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, реовазография конечностей с холодовой пробой) патологические изменения не определялись. При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выявлен хронический гастрит вне обострения. Из анамнеза



Рис. 1. Правая (а) и левая (б) ушные раковины пациентки И.

известно, что в 12 лет у пациентки были клинические проявления синдрома Рейно, которые в последующем не повторялись.

Диагноз. Основное заболевание: Рецидивирующий двусторонний полихондрит, острое течение, активность III степени с поражением хрящей ушных раковин, гортани (острый ларингит), иммунологические нарушения (АНА+, анти-Scl-70+). Дерматит, миалгии, вестибулярные нарушения в анамнезе.

Сопутствующее заболевание: Дегенеративно-дистрофическое заболевание шейного отдела позвоночника. Хронический тонзиллит вне обострения. Хронический гастрит в стадии ремиссии.

Больной было назначено 60 мг преднизолона из расчета 0,75 мг/кг массы тела внутрь, кальция карбонат 500 мг с колекальциферолом 200 МЕ 2 таблетки/сут., омега-3 20 мг 2 раза в сутки. Впоследствии преднизолон был заменен на метилпреднизолон (МП). Через 14 дней на фоне приема МП по 48 мг/сут. состояние значительно улучшилось, нормализовалась температура тела, уменьшились гиперемия, отечность, болезненность ушных раковин, боль в области гортани, исчезло нарушение глотания. Отмечалась положительная лабораторная динамика.

В качестве базисной терапии к лечению был добавлен метотрексат в начальной дозе 10 мг/нед. внутрь. Через 3 недели начато снижение дозы МП на 1/2 таблетки 1 раз в 3 дня до 40 мг, затем — на 1/4 таблетки в неделю до 24 мг/сут. Продолжен прием препаратов кальция, омега-3.

В дальнейшем больная наблюдалась амбулаторно, продолжалось постепенное снижение дозы МП, увеличена доза метотрексата до 20 мг/нед.

В феврале 2022 г. перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме (ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 были положительны), сопровождавшуюся повышением температуры до 37,5 °С, снижением обоняния, общей слабостью, одышкой при физической нагрузке. Острофазовые показатели (СОЭ, СРБ) были умеренно повышенными, при КТ легких изменений не выявлено. В связи коронавирусной инфекцией метотрексат на 2 недели был отменен, продолжен прием МП в дозе 24 мг/сут., дополнительно назначен противовирусный препарат (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты 90 мг по 2 таблетки в сутки в течение 5 дней). Через 2 недели состояние больной улучшилось, температура тела нормализовалась, исчезла одышка, общая слабость, восстановилось обоняние, снизились острофазовые показатели крови. Было продолжено снижение дозы МП, возобновлен прием метотрексата 12,5 мг/нед.

В последующие 14 месяцев состояние больной было удовлетворительным. Изредка появлялись боли в ушных раковинах, купировавшиеся применением гелей с НПВП. Показатели ОАК, ОАМ, БАК, уровень СРБ на фоне приема МП 4 мг/сут., метотрексата 20 мг/нед. были в пределах нормы. Спустя 1 год после начала заболевания стало отмечаться снижение слуха справа, расцененное оториноларингологом как нейросенсорная тугоухость.

Через месяц при снижении дозы МП до 3 мг/сут., продолжении приема метотрексата 20 мг/нед. отмечалось умеренно выраженное обострение РПХ. У больной появились боли в ушных раковинах, в горле, усилившиеся при глотании, в отсутствие других признаков острой респираторной вирусной инфекции. Оториноларингологом был диагностирован катаральный ларингит.

Выявлено повышение острофазовых показателей (СОЭ — до 23 мм/ч, уровня СРБ — до 12 мг/л). При КТ гортани деструктивных изменений не обнаружено. На фоне увеличения дозы МП до 12 мг/сут. в течение 2 недель с дальнейшим постепенным снижением до 4 мг/сут., приема прежней дозы метотрексата (20 мг/нед.) состояние пациентки улучшилось, боли при глотании и в области ушных раковин были купированы, нормализовались острофазовые показатели крови.

В настоящее время наблюдается ревматологом амбулаторно. Состояние пациентки удовлетворительное. Доза МП составляет 4 мг/сут., метотрексата — 20 мг/нед.

Клиническое наблюдение 2

Пациент К., 1960 г. р., считает себя больным с декабря 2021 г., когда без видимой причины отметил уплотнение с последующим развитием дряблости и деформации правой ушной раковины, снижение слуха. С октября 2022 г. появились боли, отечность, покраснение в области левой ушной раковины; с января 2023 г. — припухание, боли в коленных, лучезапястных, левом локтевом суставе и мелких суставах стоп; с февраля 2023 г. — повышение температуры тела до 38 °С, СРБ до 54 мг/л. Консультирован оториноларингологом: данных, свидетельствующих о посттравматическом и инфекционном поражении, ушных раковин не выявлено. Лечение антибактериальными препаратами было неэффективным.

В апреле 2023 г. прошел обследование в отделении терапии ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России (ФГБУ МРНЦ Минздрава России) г. Обнинска, где при КТ лицевого черепа было обнаружено утолщение хряща ушных раковин, слизистой гайморовых пазух (в левой — инородное тело — пломбировочный материал), искривление носовой перегородки. Данных, свидетельствующих о гайморите, деструкции костей, не получено. С использованием функциональных и лучевых методов обследования был проведен онкопоиск и исключена злокачественная патология. КТ легких: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. ЭхоКГ: уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов без нарушения их функции. Систолическая и диастолическая функции не нарушены, фракция выброса (ФВ) — 66%, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 20 мм рт. ст. Патологического выпота в полости перикарда нет. УЗИ печени: увеличение печени (переднезадний размер правой доли — 130 мм, левой доли — 80 мм), изменения по типу жирового гепатоза. ФГДС: атрофический гастрит. Повышение уровня IgE до 1910 МЕ/мл и СРБ до 74 мг/мл явились поводом для повторного проведения антибактериальной терапии, которая вновь оказалась безуспешной. Был назначен дексаметазон 8 мг/сут., с положительным эффектом.

После выписки из стационара самостоятельно отметил ГК, а через неделю отметил возобновление лихорадки, воспалительного процесса в левой ушной раковине, присоединение затрудненного глотания, осиплости голоса. По рекомендации ревматолога амбулаторно была выполнена КТ гортани, выявившая нарушение структуры щитовидных хрящей, разряжение структуры протяженных зон пластин щитовидного хряща и нечеткость контура в зонах разряжения, равномерное утолщение и уплотнение перихондральных мягких тканей (рис. 2).

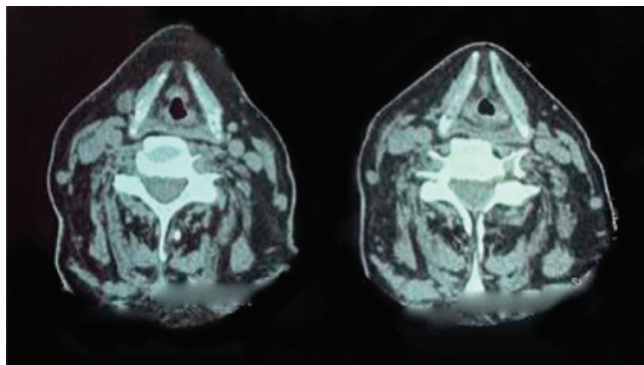


Рис. 2. КТ-картина структурных изменений хрящей гортани у пациента К.

Начата терапия МП 12 мг/сут. В мае 2023 г. госпитализирован в ревматологическое отделение ГУЗ ОКБ г. Саратова с жалобами на боли, отечность, покраснение левой ушной раковины, зуд кожи правой ушной раковины, их деформацию, затруднение глотания, осиплость голоса, снижение слуха, общую слабость, утомляемость.

При поступлении состояние средней тяжести. Сознание ясное, температура тела 36,3 °С. Положение активное, телосложение нормостеническое. Левая ушная раковина, за исключением мочки, гиперемирована, отечна, правая — дряблая. Обе ушные раковины деформированы (рис. 3а, б).

Суставы не увеличены в объеме, безболезненные. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 18 в минуту, дыхание везикулярное. Пульс — 70 в минуту, ритмичный. Артериальное давление (АД) — 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца слегка приглушены. На верхушке I тон больше II. Изменений со стороны органов брюшной полости и мочевыводящей системы не выявлено.

РФ и АНЦА не обнаружены, СРБ — 38 мг/л. Другие изменения со стороны ОАК и БАК отсутствуют. Спирография: функция внешнего дыхания не нарушена.

Диагноз. Основное заболевание: РПХ, хроническое течение, активность III ст. с поражением хрящей ушных раковин и гортани (хондрит, перихондрит), нейросенсорная тугоухость. Серонегативный полиартрит в анамнезе.

Сопутствующее заболевание: Атеросклероз аорты, аортального и митрального клапанов сердца без нарушения их функций. Хронический стеатогепатит. Хронический атрофический гастрит.

Лечение: МП 12 мг/сут., метотрексат 10 мг/нед., пульс-терапия МП 500 мг № 1, омепразол 40 мг/сут., препараты кальция в комбинации с витамином D (2 таблетки в сутки). В связи с отсутствием эффекта от лечения через неделю терапия была усилена: доза МП увеличена до 24 мг/сут., проведена пульс-терапия МП по 500 мг № 3, доза метотрексата повышена до 15 мг/нед. подкожно.

При следующей госпитализации в июне 2023 г. больной отмечал отсутствие затруднений при глотании жидкой и твердой пищи, уменьшение осиплости голоса, общей слабости и зуда. Сохранялась отечность и гиперемия левой ушной раковины. Изменения со стороны крови касались только уровня СРБ, который, хотя и имел тенденцию к снижению, оставался повышенным до 21 мг/л.

Лечение: метотрексат 20 мг/нед. подкожно; фолиевая кислота 1 мг/сут. в дни, свободные от метотрексата; прогормональная пульс-терапия МП по 500 мг № 2; МП внутрь

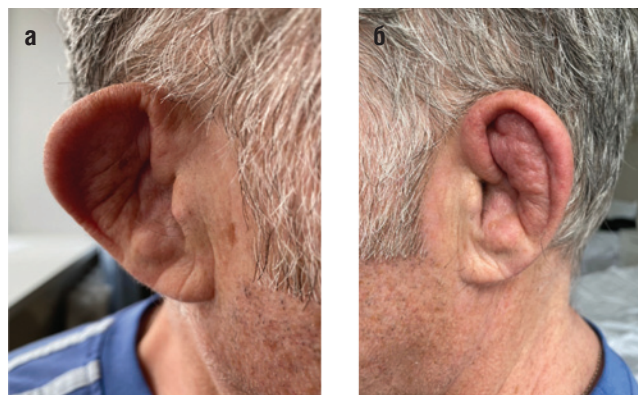


Рис. 3. Правая (а) и левая (б) ушные раковины пациента К. (исходно)

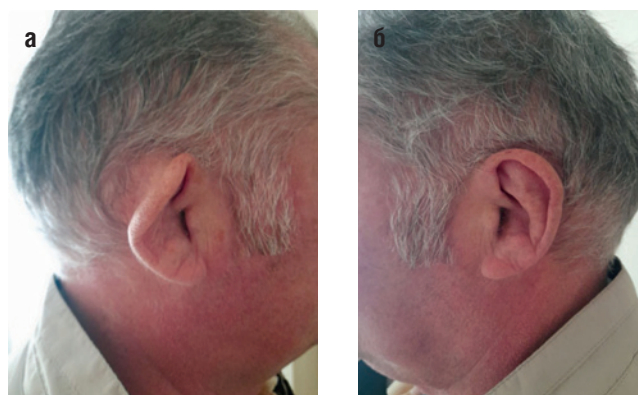


Рис. 4. Правая (а) и левая (б) ушные раковины пациента К. (после 3 месяцев лечения)

24 мг/сут. с последующим снижением дозы на 1/4 таблетки за 3 дня; препараты кальция в комбинации с витамином D (2 таблетки в сутки); омепразол 40 мг/сут. При госпитализации в августе 2023 г.: сохраняется небольшая осиплость голоса; гиперемия и припухлость ушных раковин отсутствуют (рис. 4а, б); показатели крови, включая СРБ, в норме. При КТ гортани — сохраняется картина структурных изменений хрящей гортани и мягких тканей без значимой динамики по сравнению с апрелем 2023 г.

Продолжается лечение метотрексатом 20 мг/нед., МП 16 мг/сут, омепразолом, препаратами кальция в комбинации с витамином D.

Обсуждение

Диагностика РПХ, а также выбор тактики его лечения, по данным многих авторов, представляют большие сложности. Это связано с редкостью патологии и связанной с ней недостаточной осведомленностью врачей о данном заболевании, а также с волнообразным, непредсказуемым течением (возможностью прогрессирования при клинико-лабораторной ремиссии), отсутствием специфических лабораторных маркеров, унифицированного подхода к лечению [3, 18]. Наряду с этим диагностические сложности могут быть связаны с разнообразием клинических симптомов, свойственных целому ряду заболеваний, высокой возможностью ассоциации с другими аутоиммунными процессами, которые нередко выступают на первый план, затушевывая первичные проявления РПХ [11, 12].

Волнообразное течение РПХ отмечено у обоих пациентов, что сопровождалось появлением при каждом обострении новых симптомов, вынуждавших больных обращаться к различным специалистам. В первом случае заболевание началось у пациентки с выраженных явлений дерматита и миалгий после инсоляции, что с учетом обнаруженных впоследствии у больной АНА отчасти могло ассоциироваться с системной красной волчанкой, а наличие синдрома Рейно в анамнезе и анти-Scl-70 при обследовании в 2021 г. — с системным склерозом. Однако у пациентки отсутствовали другие клинические проявления этих заболеваний. Фотоконтактный дерматит, диагностированный дерматологом, был купирован применением местных препаратов ГК. Появление воспалительного процесса в ушных раковинах было расценено оториноларингологом как проявление перихондрита, по-видимому, инфекционного происхождения, поскольку назначался амоксициллин с клавулановой кислотой (без эффекта).

Появление затем вестибулярных расстройств (головокружения, сопровождавшегося тошнотой, рвотой, звоном в ушах, ощущением заложенности уха), по поводу которых больная обследовалась в неврологическом отделении, первоначально связывалось с патологией шейного отдела позвоночника, позже исключалась болезнь Меньера. В дальнейшем сочетание вестибулярных расстройств с резким ухудшением самочувствия, наличием фебрильной лихорадки, рецидивом отека и болей в ушных раковинах без поражения мочек ушей, появлением выраженного ларингита позволило уже в ревматологическом отделении ГУЗ ОКБ г. Саратова диагностировать РПХ.

Во втором случае окончательный диагноз тоже был поставлен не сразу. Сначала исключался посттравматический и гнойный перихондрит, в дальнейшем — онкологическое заболевание. Позже амбулаторно ревматологом был заподозрен, а в ревматологическом отделении подтвержден диагноз РПХ. Необходимо отметить, что с учетом утолщения слизистой гайморовых пазух, повышения уровня IgE до 1910 МЕ/мл у второго пациента в стационаре проводилась дифференциальная диагностика с системными васкулитами — гранулематозом с полиангиитом, эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Однако в связи с отсутствием язвенно-некротического ринита, бронхиальной астмы, очаговых изменений в легких по данным КТ, нарушений функции внешнего дыхания, иммунологических нарушений заболевания из группы гранулематозных васкулитов были исключены.

Манифестация заболевания в первом клиническом случае наступила в возрасте 41 года, во втором — в 61 год, что, в соответствии с данными литературы, является характерным для РПХ [2, 4].

Общими признаками для обоих пациентов явились двусторонний хондрит ушных раковин, тугоухость. У первой больной имелись также вестибулярные расстройства, у второго пациента — поражение хрящей гортани.

При анализе лечения обращает на себя внимание тот факт, что назначение у первой пациентки с высокой активностью заболевания преднизолона в дозе 0,75 мг/кг

в сочетании с возрастающими дозами метотрексата явилось адекватным, поскольку привело к быстрому регрессу обострения и длительной стабилизации РПХ. У второго пациента при наличии высокой активности заболевания лечение на амбулаторном этапе было начато с минимальных доз ГК внутрь, а рекомендованный метотрексат больной не принимал. В связи с отсутствием значимого эффекта в стационаре доза ГК внутрь была увеличена до средней, проведена пульс-терапия МП суммарно 1500 мг, инициирована терапия метотрексатом с быстрой эскалацией дозы до 20 мг/нед. После интенсификации терапии появилась медленная положительная динамика клинико-лабораторных показателей, растянутая более чем на 3 месяца.

Поздняя диагностика РПХ в обоих случаях явилась причиной развития деформации ушных раковин, которой можно избежать при своевременной диагностике и адекватном лечении данного заболевания [12].

Представленные клинические наблюдения подтверждают сложность диагностики РПХ. Прежде чем был установлен диагноз, пациенты неоднократно обследовались различными специалистами. Диагноз у первой пациентки был поставлен спустя 3 месяца после появления характерных симптомов РПХ, у второго пациента — спустя 1,5 года, что, несомненно, свидетельствует о недостаточной информированности врачей о данном заболевании (РПХ был диагностирован при посещении шестого врача). Во втором случае причина поздней диагностики была обусловлена также сниженной комплаентностью пациента, проявившейся в несвоевременном обследовании и лечении. Именно поздняя диагностика явилась причиной развития у второго пациента прогностически неблагоприятного поражения — хондрита и перихондрита гортани.

Выводы

1. Диагностика РПХ, а также выбор тактики его ведения представляют большие трудности в силу редкости и непредсказуемости течения данной патологии, разнообразия клинических симптомов, отсутствия специфических лабораторных маркеров, унифицированного подхода к лечению, а также недостаточной информированности о ней врачей.

2. Назначение адекватной и своевременной терапии РПХ цитостатическими препаратами и ГК может приводить к развитию клинико-лабораторной ремиссии.

3. Повышение информированности врачей позволит улучшить прогноз и предотвратить развитие осложнений.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Longo L, Greco A, Rea A, LoVasco VR, De Virgilio A, De Vincentiis M. Relapsing polychondritis: A clinical update. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):539-543. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.013
2. Sharma A, Gnanapandithan K, Sharma K, Sharma S. Relapsing polychondritis: A review. *Clin Rheumatol.* 2013;32(11):1575-1583. doi: 10.1007/s10067-013-2328-x
3. Мешков АД, Жилев ЕВ, Новиков ПИ. Опыт успешного лечения рецидивирующего полихондрита тофацитинибом. *Вестник терапевта.* 2023;56(1):20-29. [Meshkov AD, Zhilyaev EV, Novikov PI. Experience of successful treatment of relapsing polychondritis with tofacitinib. *Therapist's Bulletin.* 2023;1(56):20-29 (In Russ.)].
4. Баев ВМ, Нечаева МГ, Дружина ЛН. Клинический случай рецидивирующего полихондрита. *Трудный пациент.* 2020;18(5):55-58. [Baev VM, Nechaeva MG, Druzhina LN. Clinical case of relapsing polychondritis. *Difficult Patient.* 2020;18(5):55-58 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10041
5. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. *Wien Arch Inn Med.* 1923;6:93-100.
6. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. *N Engl J Med.* 1960;263:51-58. doi: 10.1056/NEJM196007142630201
7. Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, Barnett EV, Lawley TJ, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med.* 1978;299(22):1203-1207. doi: 10.1056/NEJM197811302992202
8. Buckner JH, Van Landeghen M, Kwok WW, Tsarknaridis L. Identification of type II collagen peptide-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:238-244.
9. Шилкина НП, Масина ИВ, Осипова СЮ, Клоков АВ. Рецидивирующий полихондрит в практике врача ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(2):253-256. [Shilkina NP, Masina IV, Osipova SYu, Klovov AV. Relapsing polychondritis in rheumatology practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):253-256 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-253-256
10. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
11. Черняк ВИ, Савельев АИ, Погромов АП, Меньшикова ИВ, Наркевич КВ. Рецидивирующий полихондрит. *Клиническая медицина.* 2014;(11):22-28. [Chernyak VI, Savelyev AI, Pogromov AP, Menshikova IV, Narkevich KV. Relapsing polychondritis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2014;92(11):22-28 (In Russ.)].
12. Сайковский РС, Бабак ВВ, Григорьева МА. Рецидивирующий полихондрит. Случай из практики. *Клиническая практика.* 2011;(4):45-49. [Saykovskiy RS, Babak VV, Grigor'eva MA. Relapsing polychondritis. The case of practice. *Clinical Practice.* 2011;4:44-49 (In Russ.)].
13. Lei W, Zeng H, Zeng DX, Zhang B, Zhu YH, Jiang JH, et al. (18) F-FDG PET-CT: A powerful tool for the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis. *Br J Radiol.* 2016;89(1057):20150695. doi: 10.1259/bjr.20150695
14. Wang J, Li S, Zeng Y, Chen P, Zhang N, Zhong N. 18F-FDG PET/CT is a valuable tool for relapsing polychondritis diagnose and therapeutic response monitoring. *Ann Nucl Med.* 2014;28(3):276-284. doi: 10.1007/s12149-014-0805-1
15. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1976;55(3):193-215.
16. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis – Report of ten cases. *Laryngoscope.* 1979;89(6 Pt 1):929-946.
17. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis: Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):74-78. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-74
18. Семизарова ИВ, Елисеева ЛН, Давыдова АФ, Басте ЗА, Кисьян ЖА. Редкие ревматические болезни. Рецидивирующий полихондрит. Клиническое наблюдение. *Научно-практическая ревматология.* 2019;55(4):478-481. [Semizarova IV, Eliseeva LN, Davydova AF, Baste ZA, Kisian ZhA. Rare rheumatic diseases. Relapsing polychondritis: A clinical case. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):478-481 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-478-481

Скрябина Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7655-8727>

Александрова О.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0701-8476>

Романова И.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1802-9565>

Ребров А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Никитина Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>

