

2024 62 (4)

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



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



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



60 ЛЕТ
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2024;
62(4)

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(4):331–440
© 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 29.08.2024
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

- Маленький секрет большой ревматологии 335
А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, А.С. Потапова, В.Н. Амирджанова

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Поражение позвоночника при аксиальном спондилоартрите: обновление дефиниций изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии, и их валидация рабочей группой ASAS 342
Ш.Ф. Эрдес, А.В. Смирнов

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6 348
Е.Л. Насонов, А.М. Сатыбалдыев, Э.Н. Оттева, Т.В. Бекетова, А.А. Баранов

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

- Перикардит как междисциплинарная проблема. В преддверии обновления рекомендаций Европейского общества кардиологов 365
М. Имазио, Э.Н. Сукмарова, Е.Л. Насонов

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Современные представления о диагностике и лечении остеопороза у детей 369
Н.В. Торопцова¹, И.П. Никишина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}
- Волчаночный нефрит: современные представления о терапии. (Часть II) 377
Е.А. Асеева¹, С.К. Соловьев¹, Н.Л. Козловская², А.А. Баранов³, Е.Л. Насонов^{1,4}

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Белимумаб в лечении системной красной волчанки с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования 385
М.И. Каледа, И.П. Никишина, Т.Н. Пачкоря, А.Н. Шаповаленко

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Иммунофенотипы системной красной волчанки — особенности клинических и лабораторных нарушений 394
А.С. Авдеева, А.П. Алексанкин, Е.В. Четина, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, Г.А. Маркова, Т.А. Панафидина, Е.Л. Насонов
- ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом 402
Н.А. Лапкина, А.А. Баранов, О.П. Речкина, Н.Е. Абайтова, С.С. Золотавкина, А.С. Артюхов, Е.Л. Насонов
- Тромботический антифосфолипидный синдром: рецидивы тромбозов 408
Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, С.И. Глухова, К.С. Нурбаева, Н.В. Середавкина, М.В. Черкасова, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов
- Сопоставление активных и поствоспалительных изменений позвонков по данным МРТ с визуализацией синдесмофитов при КТ у пациентов с анкилозирующим спондилитом 418
М.К. Курбанмагомедов, К.В. Сахарова, Е.М. Агафонова, М.М. Урумова, С.О. Красненко, А.Е. Димитрева, Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Факторы, связанные с развитием посттравматической боли у пациентов с риском посттравматического остеоартрита 425
А.А. Бялик, А.Е. Каратеев, М.А. Макаров, В.А. Нестеренко, В.Е. Бялик

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Использование олокизумаба при лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита: серия наблюдений 431
А.Д. Мешков, А.Л. Маслянский, Н.М. Буланов, Е.Е. Филатова, П.И. Новиков, А.В. Наумов, О.Н. Ткачева
- Особенности течения системного аутоиммунного заболевания, ассоциированного с антителами к Ки-антигену (описание двух клинических случаев) 435
А.В. Торгашина, А.Н. Хелковская-Сергеева, А.О. Абдыкеримов, А.Р. Хальметова

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- A small secret of big rheumatology** 335
Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Alena S. Potapova, Vera N. Amirjanova

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Updating of lesion definitions and validation of MRI spinal lesions in patients with axial spondyloarthritis, conducted by the ASAS MRI working group** 342
Shandor F. Erdes, Alexander V. Smirnov

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Pharmacotherapy of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 6** 348
Evgeny L. Nasonov, Azamat M. Satybaldyev, Elvira N. Otteva³, Tatiana V. Beketova, Andrey A. Baranov

TOPICAL INTERVIEW

- Pericarditis as an interdisciplinary problem. In anticipation of the update of the European Society of Cardiology guidelines** 365
Massimo Imazio, Zulfiya N. Sukmarova, Evgeny L. Nasonov

REVIEWS AND LECTURES

- Current concept of osteoporosis diagnosis and treatment in children** 369
Natalia V. Toroptsova, Irina P. Nikishina, Evgeny L. Nasonov
- Lupus nephritis. Part II, modern ideas about therapy** 377
Elena A. Aseeva, Sergey K. Solovyev, Natalia L. Kozlovskaya, Andrey A. Baranov, Evgeny L. Nasonov

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus with juvenile onset: Results of a single-center retrospective study** 385
Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Tamari N. Pachkoria, Anna N. Shapovalenko

ORIGINAL RESEARCH

- Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus — features of clinical and laboratory disorders** 394
Anastasia S. Avdeeva, Andrey P. Aleksankin, Elena V. Tchetina¹, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Galina A. Markova, Tatiana A. Panafidina, Evgeny L. Nasonov
- IL-17A, IL-17F and IL-23 in patients with rheumatoid arthritis** 402
Natalia A. Lapkina, Andrey A. Baranov, Olga P. Rechkina, Natalia E. Abaytova, Svetlana S. Zolotavkina, Alexander S. Artyuhov, Evgeny L. Nasonov
- Thrombotic antiphospholipid syndrome: Recurrent thromboses** 408
Tatiana M. Reshetnyak, Fariza A. Cheldieva, Svetlana I. Glukhova, Kamila S. Nurbaeva, Nataliya V. Seredavkina, Mariya V. Cherkasova, Alexander M. Lila, Evgeny L. Nasonov
- Comparison of foci of active inflammation and fatty degeneration according to MRI and CT data of syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis** 418
Magomed K. Kurbanmagomedov, Ksenia V. Sakharova, Ekaterina M. Agafonova, Margarita M. Urumova, Svetlana O. Krasnenko, Anastasia E. Dimitreva, Tatiana V. Dubinina, Shandor F. Erdes

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Factors associated with the development of post-traumatic pain in patients at risk of post-traumatic osteoarthritis** 425
Anastasia A. Bialik, Andrey E. Karateev, Maxim A. Makarov, Vadim A. Nesterenko, Valerii E. Bialik

CLINICAL OBSERVATIONS

- Experience with olokizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A series of cases** 431
Alexey D. Meshkov, Alexey L. Maslyansky, Nikolay M. Bulanov, Ekaterina E. Filatova, Pavel I. Novikov, Anton V. Naumov, Olga N. Tkacheva
- Features of systemic autoimmune disease associated with anti-Ku antibodies (descriptions of two clinical cases)** 435
Anna V. Torgashina, Anna N. Khelkovskaya-Sergeeva, Askat O. Abdykerimov, Alsu R. Khalmetova



COVID-19 И ЗАБЫТЫЕ МИЛЛИОНЫ пациентов групп риска

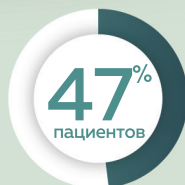


В то время как для большинства людей угроза, связанная с COVID-19, миновала, все еще остаются пациенты, для которых риски тяжелого течения коронавирусной инфекции и ее негативных последствий сохраняются^{1,2}. Таких людей миллионы, и им необходима защита от COVID-19³.



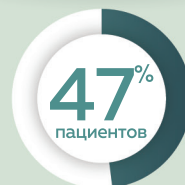
госпитализированных по причине COVID-19 имели как минимум одно сопутствующее заболевание⁴

(n=513,292/540,667)



среди госпитализированных имели сниженный иммунный статус⁵

(n=72/154)



с двумя и более сопутствующими заболеваниями, инфицированных SARS-CoV-2, попадали в ОРИТ⁶

(n=1019/2147)

Снижение функции иммунной системы приводит к повышенной восприимчивости к COVID-19⁷⁻⁹



Онкологические заболевания крови^{9,10}



Химиотерапия^{9,10}



Первичный иммунодефицит



Получение иммуносупрессантов (в том числе на фоне трансплантации органа или аутоиммунного заболевания)^{9-11a}

Определенные хронические заболевания увеличивают риск тяжелого течения COVID-19¹²⁻¹⁵



Хроническая болезнь почек и диализ¹¹



Сердечно-сосудистые заболевания



Сахарный диабет, ожирение



Заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма)



- COVID-19 — сохраняющаяся угроза для пациентов групп риска³
- Пациентам групп риска может быть необходима дополнительная защита: пассивная иммунизация моноклональными антителами против COVID-19³
- Реальная клиническая практика применения вируснейтрализующих моноклональных антител продемонстрировала эффективность и благоприятный профиль безопасности¹⁶
- Вirus SARS-CoV-2 продолжает эволюционировать, и мы в AstraZeneca сохраняем фокус на инновации для защиты самых уязвимых пациентов¹⁷

COVID-19 (coronavirus disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 год, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) — тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.
¹ Turkali L, et al. PLoS Med. 2023;20(10):e1010836. 2. Giamlish SA, Robertson MM, Teasdale CA, et al. The prevalence of SARS-CoV-2 infection and long COVID in U.S. adults during the BA.4/BA.5 surge. June-July 2022. Prev Med. 2023;169:107461. 3. BMP — Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 [Электронный ресурс]. дата доступа 06.02.2023. доступно по ссылке: <https://static.0minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/0001081252/0001081252.pdf>. 4. Khamis MM, et al. Prev Chronic Dis. 2021;18:E66. 5. Suleyman G, et al. Open Forum Infect Dis. 2022;9(5):ofac116. 6. COVID-19 National Incident Centre Surveillance Team. Comm Dis Intell. 2022;46:2-21. 7. Harpaz R, et al. JAMA. 2016;316:2547-2548. 8. COVID-19 Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People. Centers for Disease Control and Prevention. Updated September 2, 2021. Accessed October 1, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>. 9. Abbas J. JAMA. 2021;325:2033-2035. 10. Rincon-Arevalo H, et al. Sci Immunol. 2021;6:eabj031. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj031>. Accessed September 24, 2021. 11. Richard-Eaglin A, et al. Nurs Clin N Am. 2018;53:319-334. 12. Mahamat-Saleh Y, et al. BMC Open. 2021;11:e052777. doi:10.1186/s12913-021-05277-3. 13. Aveyard P, Gao M, Lindson N, et al. Association between preexisting respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. Lancet Respir Med. 2022; 10: 349-354. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00343-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00343-9). 15. Statista. 25.04.2022. <https://www.statista.com/statistics/1191568/report-on-deaths-from-covid-by-age-us/>. 16. Suribhatha, Rhea, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of Tixagevimab/Cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients. MedRxiv (2022). 2022-11-17 [Электронный ресурс]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/eccmcd-data-reinforces-astrazeneca-commitment-to-transform-protection-for-the-most-vulnerable-by-advancing-science-in-vaccines-and-immune-therapies.html>. дата доступа 20.07.2023.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
 Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании.
 Вы можете написать нам по электронной почте SafetyRussia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму www.astrazeneca.com/safety или связаться с нами по телефону В (495) 799-56-99, доб. 2580.
 ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» Россия, 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, башня «ОКО», 30 этаж. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
 Номер одобрения RU-17719. Дата одобрения: 10.08.2023. Дата истечения: 10.08.2025.


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); гипертония; 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 oloclizumab: 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., Каррингтон 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 АРТЛЕГИА просьба

обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506 Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. 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



Маленький секрет большой ревматологии

А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, А.С. Потапова, В.Н. Амирджанова

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 27.12.2023
Принята 05.07.2024

Современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита (РА) определяют необходимость сокращения дозы и длительности использования глюкокортикоидов (ГК). Это связано с широким спектром и большой частотой (до 100%) развития серьезных нежелательных явлений при лечении противоревматическими препаратами этого класса. Однако в реальной практике ГК при РА используются очень часто (в России, странах Западной Европы и США их получают около 50% больных), а лечебные курсы нередко весьма продолжительны. Это объясняется тем, что комбинация базисных противоревматических препаратов (БПВП), включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназы (иЯК), с ГК позволяет добиться более быстрого улучшения состояния пациентов и поэтому весьма «удобна» для многих пациентов и лечащих врачей.

Однако впоследствии обеспечить снижение дозы и (особенно!) полное прекращение приема ГК очень непросто. Клинические и наблюдательные исследования показывают, что отказаться от использования ГК на фоне лечения ГИБП и иЯК удается в среднем у 30–40% пациентов. Кроме того, отмена ГК может существенно повышать риск обострения РА, даже при проведении комплексной патогенетической терапии. Тем не менее, необходимо рассматривать длительный прием ГК, в т. ч. низких доз (менее 7,5 мг/сут. в пересчете на преднизолон) как показатель тяжести течения болезни и неадекватности проводимой базисной терапии. Поэтому следует стремиться к персонализации терапии РА, выбору БПВП (включая ГИБП и иЯК) на основе оценки фенотипа заболевания и предикторов ответа на лечение различными препаратами, добиваясь основной цели терапии — ремиссии/низкой воспалительной активности и достижения приемлемого качества жизни, без использования ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, рекомендации, снижение дозы, отмена
Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС, Амирджанова ВН. Маленький секрет большой ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):335–341.

A SMALL SECRET OF BIG RHEUMATOLOGY

Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Alena S. Potapova, Vera N. Amirjanova

Current recommendations for RA treatment determine the need to reduce the dose and duration of glucocorticoid (GC) use. This is due to the wide spectrum and high frequency (up to 100%) of serious adverse events (AE) during GC treatment. However, in real practice GCs in RA are used very often (in Russia, Western Europe and the USA they are used in about 50% of patients), and often in long-term courses. This is explained by the fact that the combination of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including biologics (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAK), with GCs allows to achieve faster improvement of patients' condition and therefore is very "convenient" for many patients and physicians.

However, it is very difficult to ensure dose reduction and (especially!) complete discontinuation of GC administration afterwards. Clinical and observational studies show that 30–40% of patients manage to discontinue the use of GCs during treatment with bDMARDs and JAK. In addition, discontinuation of GCs may significantly increase the risk of RA flare, even with complex pathogenetic therapy.

Nevertheless, prolonged use of GCs, including low doses (less than 7.5 mg/day of prednisolone) should be considered as an indicator of the severity of the disease course and inadequacy of the current therapy. Therefore, we should strive for personalization of RA therapy, selection of DMARDs based on the assessment of the disease phenotype and predictors of response to treatment with different drugs, achieving the main goal of therapy — remission/low disease activity and achievement of acceptable quality of life, without the use of GCs.

Key words: rheumatoid arthritis, glucocorticoids, recommendations, tapering, discontinuation

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, Amirjanova VN. A small secret of big rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):335–341 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-335-341

В 2014 г. доктор E.Y. Kissin [1] опубликовал в журнале «Clinical therapeutics» (Q2) полемическую статью, название которой, как представляется, не нуждается в переводе: «The "dirty little secret" exposed in the 2013 EULAR recommendations for rheumatoid arthritis therapy» («Маленький грязный секрет», раскрытый в рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 года по терапии ревматоидного артрита). В этой статье в эмоциональной манере обсуждается вопрос возможности и целесообразности ограничения

применения глюкокортикоидов (ГК) при лечении ревматоидного артрита (РА), что настоятельно рекомендуется экспертами EULAR. E. Kissin пишет: «Physicians, and especially rheumatologists, know the large number of potential toxicities associated with glucocorticoid use, but the «dirty little secret» of rheumatology is that prednisone commonly is used often and for periods of >6 months» («Врачи, особенно ревматологи, знают о большом количестве потенциальных токсических эффектов, связанных с применением ГК, но «маленький грязный секрет» ревматологии заключается в том, что преднизолон обычно используется часто

и в течение >6 месяцев)... «Before «sewing a scarlet ‘P’» on the white coats of rheumatologists who use long-term, low-dose prednisone for the management of RA in favor of biologic DMARDs, we desperately need studies comparing the efficacy, tolerability, and costs of long-term treatment» («Прежде чем «пришивать алую букву Р» к белым халатам ревматологов (отсылка к роману Натаниэля Готорна «Алая буква», в котором нашитая на одежду буква «А» являлась общественным наказанием главной героини и символом совершенной ей измены — прим. авт.), которые длительное время используют низкие дозы преднизолона при лечении РА для усиления эффекта генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), нам крайне необходимы исследования, сравнивающие эффективность, переносимость и стоимость длительного лечения»).

На самом деле за минувшие 10 лет ситуация с применением ГК при РА не стала яснее. На это, в частности, указывает опубликованный в 2023 г. М. Cutolo и соавт. [2] обзор с весьма характерным названием: «To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate» («Лечить или не лечить ревматоидный артрит ГК? Жаркие дебаты»).

ГК — старый, надежный, поверенный десятилетиями практической работы инструмент терапии системных ревматических заболеваний. С 1948 г., когда P.S. Hench и соавт. [3] впервые успешно применили «субстанцию Е» для лечения РА, ГК уверенно заняли позицию одного из важнейших компонентов противоревматической терапии. Даже сегодня, когда в распоряжении ревматологов имеются десятки самых современных таргетных средств, таких как ГИБП и ингибиторы Янус-киназ (иJAK), ГК не утратили своей актуальности как важнейшего противовоспалительного средства [2].

Однако отношение к ГК в ревматологии всегда было двояким. Никогда не отказывая ГК в высоком терапевтическом потенциале, врачи и организаторы медицины всегда весьма насторожено относились к связанным с ними многочисленным нежелательным явлениям (НЯ). Описания широкого спектра НЯ, обусловленных ГК, появились уже в первые годы их использования, при этом прослеживалась отчетливая связь между риском НЯ, длительностью применения и дозировкой этих лекарств [4, 5]. Так, Е.М. Тарев [6] в своем классическом труде «Коллагенозы», опубликованном в 1965 г., писал: «Большая группа осложнений связана с лечением, прежде всего с лечением кортикальными стероидами. Из наиболее серьезных осложнений этой группы следует назвать «немые» инфекции, стероидные язвы с кровотечениями и перфорацией кишечника, тромбозы, артериальную гипертензию, отек мозга, сердечную недостаточность, переломы костей» [6].

Двойственность отношения к ГК четко демонстрирует недавно опубликованный систематический обзор R. Sanmartí и соавт. [7], которые провели анализ 47 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), суммарно включавших более 5000 больных РА. Авторы указали 14 стратегий применения ГК — от «классической» СОБРА, при которой преднизолон назначается в дозе 60 мг/сут. с последующим быстрым снижением до 7,5 мг/сут. в течение 6 недель, до максимально «мягкой» схемы, когда лечение начинается с 10 мг/сут. с последующим снижением дозы до полной отмены в течение 20 нед. В любом случае и при раннем РА, и при большой длительности болезни подключение ГК к терапии синтетическими базисными

противовоспалительными препаратами (сБПВП) ускоряло наступление клинического эффекта и обеспечивало более значимое снижение активности заболевания.

Однако при этом частота НЯ у лиц, получавших ГК, в зависимости от исследования варьировала от 50% до 100%. Спектр НЯ включает изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диспепсия), головную боль, тревогу, изменения кожи, повышение артериального давления, гипергликемию и сахарный диабет, инфекции, развитие остеопороза и остеопоротических переломов (в т. ч. на фоне длительного использования низких доз ГК). Особую тревогу вызывает серьезное повышение частоты кардиоваскулярных катастроф: их относительный риск (ОР) составил 1,47 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,34–1,60; $p < 0,001$).

Высокий риск разнообразных НЯ при использовании ГК показан в недавно опубликованном российском обзоре Е.С. Ароновой и соавт. [8].

Взвешивая все «за» и «против», эксперты EULAR в актуальных рекомендациях по лечению РА (2022) четко обозначили свою принципиальную позицию (пункт 6): «Возможность кратковременного использования ГК следует учитывать при назначении или замене сБПВП в различных режимах дозирования и путях введения, но их применение следует сократить и прекратить так быстро, насколько это клинически возможно» [9].

В комментариях к этой рекомендации J.S. Smolen и соавт. специально подчеркнули, что использование ГК после достижения цели лечения РА — ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) — следует именно прекратить, а не просто снизить дозу. Авторы пояснили, что принимают во внимание данные ряда исследований, которые показывают преимущества совместного использования ГК и сБПВП (NORD-STAR), а также длительного применения низких доз ГК (GLORIA). Они также отметили, что данные популяционных исследований показывают высокую частоту назначения ГК для лечения РА в реальной практике — порядка 60%. Однако риск, связанный с длительным приемом ГК, с точки зрения экспертов EULAR, превышает возможные «плюсы» от применения этих препаратов. И самое главное, что с точки зрения общепризнанной тактики лечения до достижения цели (T2T, treat-to-target), необходимость использования ГК следует рассматривать как показатель недостаточного контроля активности болезни. В этом случае наиболее целесообразным является изменение базисной терапии — назначение или «переключение» ГИБП и иJAK, но не продолжение гормональной терапии [9].

Появившиеся годом ранее рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) учитывают американскую специфику лечения РА с определенным пристрастием к применению ГК. Так, здесь была использована следующая формулировка для пациентов с ранними стадиями заболевания: «Начало терапии сБПВП без кратковременного (<3 месяцев) приема ГК условно рекомендуется предпочесть назначению сБПВП с кратковременным приемом ГК... для пациентов, не получающих БПВП, с умеренной или высокой активностью заболевания». При этом было отмечено, что рекомендация носит условный характер, «поскольку все члены комиссии признали, что кратковременное использование ГК часто необходимо для облегчения симптомов до начала действия БПВП». И хотя далее эксперты

ACR настоятельно рекомендуют использовать минимальную дозу ГК в течение минимального времени (учитывая высокий риск НЯ), тем не менее, здесь, в отличие от рекомендаций EULAR 2022 г., не обозначено требование отмены ГК по достижению цели терапии [10].

При этом больным РА, которые уже получают ГК, рекомендуется добавление/переход на БПВП с целью снижения потребности в первых. Но вновь отмечен условный характер рекомендации, «поскольку пациентам, которые не реагируют на БПВП, может потребоваться продолжение терапии ГК» [10].

Глюкокортикоиды при ревматоидном артрите: реальная практика

Несмотря на все опасения, связанные с НЯ, ГК продолжают широко использоваться в лечении РА — их получают около 50–60% пациентов с этим заболеванием [2]. В этом плане очень любопытны данные L.P. Crowson и соавт. [11], которые оценили тенденцию к использованию ГК в реальной практике США в период до и после начала широкого применения ГИБП. Так, среди 430 пациентов с РА в 1999–2008 гг. ГК были назначены 67%, а впоследствии (через 6 мес.) отменены у 39,1%; среди 399 пациентов с РА в 2009–2018 гг. аналогичные показатели составили 71,0% и 42,9%.

Принципиальные аспекты использования ГК при РА рассматриваются в классической работе Е.Л. Насонова [12], опубликованной в 2015 г. «по следам» увидевших свет в 2013 г. рекомендаций EULAR. Анализируя большое число РКИ, автор делает вывод об «осторожном оптимизме» в плане применения ГК в рамках стратегии T2T в тех случаях, когда речь идет о необходимости быстрого подавления активности у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза РА. Разумеется, независимо от тактики применения ГК — классической «bridging»-терапии (или ее модификации с применением высоких «индукционных» доз), назначаемой на 3–6 мес., пролонгированной «переходной» терапии, когда использование этих препаратов удлиняется на срок до 2 лет, или еще более длительного приема низких и очень низких доз ГК (≤ 5 мг) — речь всегда должна идти о комплексном лечении, основой которого должна быть правильно подобранная терапия БПВП. При этом, разумеется, должны учитываться противопоказания и ограничения для использования ГК [12].

«Плюсы» применения низких доз ГК при РА поддерживают такие известные эксперты, как Т. Pincus и М. Cutolo [13], опираясь на успешный опыт 12 клинических исследований.

За последние годы появилось несколько интересных работ, подтверждающих клиническое преимущество комбинированного применения БПВП и ГК. Так, хороший результат совместного назначения сБПВП и ГК отмечался в РКИ NORD-STAR. В ходе этой работы 812 пациентов с ранним РА получали 4 вида терапии: метотрексат (МТ) + 20 мг преднизолона (с последующим снижением до 5 мг) или комбинацию сульфасалазина 2 г/сут. + гидроксихлорохин 200 мг + регулярные внутрисуставные введения триамцинолона во все воспаленные суставы; цертолизумаб + МТ; абатацепт + МТ; тоцилизумаб + МТ. Через 24 нед. число больных, достигших ремиссии по CDAI (Clinical Disease Activity Index), оказалось примерно одинаковым во всех четырех терапевтических группах — 42,7%, 46,5%, 52,0% и 42,1% соответственно [14].

Справедливости ради надо отметить, что при более длительном наблюдении — через 48 недель — ситуация существенно изменилась в пользу ГИБП, что было представлено в новой публикации по данным NORD-STAR. К этому сроку частота ремиссии по CDAI на фоне сБПВП снизилась до 39,2%, а на фоне использования цертолизумаба, абатацепта и тоцилизумаба достигала 52,3%, 59,3% и 51,9% ($p=0,02$; $p<0,001$ и $p=0,03$ соответственно в сравнении с сБПВП). Но к этому сроку большинство больных из первой группы (сБПВП) уже прекратили прием ГК [15].

Интересные данные, показавшие эффективность и относительную безопасность длительного применения низких доз ГК у пожилых пациентов с РА, были получены в исследовании GLORIA. В ходе этого РКИ 451 пациент старше 65 лет (средний возраст — 72 года) с умеренной активностью РА на фоне лечения БПВП (14% получали ГИБП) в течение 2 лет принимал преднизолон 5 мг/сут. или плацебо. Закончили исследование 141 и 137 пациентов соответственно (63% и 61% от исходного числа). Результаты лечения в группе ГК оказались статистически значимо лучше, чем при использовании плацебо: так, динамика DAS28 (Disease Score 28) составила $-1,32\pm 1,06$ и $-0,76\pm 1,12$ ($p<0,001$); динамика боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) $-1,7\pm 2,7$ и $-0,7\pm 2,5$ см; динамика общей оценки активности заболевания пациентом (ООАЗП) $-1,7\pm 2,5$ и $-0,6\pm 2,5$ см. Рентгенологическое прогрессирование в группе ГК было на $1,7\pm 0,7$ пункта меньше ($p=0,003$). Хотя общее число НЯ на фоне лечения ГК было выше, чем в группе плацебо — соответственно 60% и 49% ($p=0,02$), — статистически значимых различий по частоте серьезных НЯ не было [16].

Правда РКИ D. Krause и соавт. [17], в котором оценивалась эффективность «переходной» терапии ГК при раннем РА, не показало преимуществ этих препаратов. В этом исследовании 395 больных РА, которым был назначен МТ, были рандомизированы в 3 группы — с назначением преднизолона в дозе 60 мг/сут., 10 мг/сут. и плацебо на 12 нед. (с планируемой полной отменой). Через 12 нед. динамика DAS28 в обеих группах ГК была статистически значимо более благоприятной в сравнении с плацебо: различия составили $-0,6$ и $-0,8$ соответственно. Однако через 52 нед. различия по активности уже не определялись. Не было выявлено также различий по рентгенологическому прогрессированию (которое оценивалось по методу Шарпа): среднее изменение счета эрозий составило соответственно $0,7\pm 1,3$, $0,6\pm 1,7$ и $0,7\pm 1,2$. Число НЯ в целом не различалось, за исключением статистически значимо более частого выявления повышенного уровня гликозилированного гемоглобина в группе высокой дозы ГК.

В последнее время одной из центральных позиций при оценке эффективности терапии ревматических болезней (в т. ч. РА), является анализ так называемых «PRO» (patient reported outcomes) — параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП). Это по сути наиболее неприятные, оказывающие максимально негативное влияние на качество жизни симптомы, такие как боль, нарушение функции, усталость (утомляемость) и др. Применение ГК может рассматриваться как эффективный способ улучшить ПОСП. Так, D.F. McWilliams и соавт. [18] оценили действие ГК как анальгетиков, проведя метаанализ 33 РКИ ($n=3123$). Было показано, что при кратковременном использовании этих препаратов (≤ 3 мес.) боль существенно уменьшается — в среднем, на 15 мм (95% ДИ: 9–20)

по ВАШ. Однако при более длительном применении обезболивающий эффект ГК снижается, определяя динамику на 8 мм (95% ДИ: 3–12) через 3–6 мес. и на 7 мм (95% ДИ: 0–13) при наблюдении >6 мес. Эти значения могут быть ниже минимального клинически значимого улучшения.

Таким образом, ГК продолжают играть важную роль одного из основных компонентов противоревматической терапии. Более того, есть основания утверждать, что совместное использование ГК и БПВП существенно повышает суммарную эффективность лечения РА. Поэтому, учитывая настоятельные и в целом оправданные рекомендации ведущих экспертов (по крайней мере, европейских) минимизировать использование ГК, возникают два вопроса. Первый – насколько позволяет современная терапия БПВП (включая ГИБП и иЯК) снизить потребность в ГК? И второй – не будет ли отмена ГК у лиц, у которых терапия изначально предполагала совместное применение БПВП и ГК, приводить к обострению заболевания?

Отмена глюкокортикоидов на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами Янус-киназ: надежды и реальная ситуация

Для ответа на эти вопросы мы провели анализ русскоязычных статей, размещенных на портале eLibrary.ru, а также англоязычных литературных источников, представленных в электронной библиотеке PubMed.

Для выбора русскоязычных источников мы использовали следующие ключевые слова: «ревматоидный артрит», «генно-инженерная биологическая терапия», «ингибиторы Янус-киназ/ЯК», «глюкокортикоиды», «снижение дозы», «отмена»; для англоязычной литературы – «rheumatoid ar-

thritis», «glucocorticoid», «discontinuation», «tapering», «biologics», «JAK inhibitors».

На сайте eLibrary.ru по указанным ключевым словам определились 506 русскоязычных ссылок. К сожалению, среди них нам не удалось найти работ, конкретно посвященных изучаемому вопросу. Следует отметить известные трудности в анализе отечественных статей, многие из которых написаны не по стандартному плану, что затрудняет поиск научной информации. Данные по снижению дозы и отмене ГК у больных РА на фоне терапии ГИБП/иЯК удалось найти лишь в двух работах, опубликованных в 2023 г. Так, в исследовании А.И. Загребневой и соавт. [19] оценивалась динамика состояния 150 больных РА, получавших лечение леволимабом. Через 6 мес. снижение дозы или отмена ГК были зафиксированы у 25% из них. В работе В.Н. Амирджановой и соавт. [20] оценивалась эффективность упадацитиниба у 63 больных РА. Исходно ГК получали 65,1% пациентов, через 3 мес. – 31,1%, через 6 мес. – всего 24,2%. Причем доза ГК была снижена в среднем с 7,23 до 5,6 мг/сут.

В системе PubMed по указанным ключевым словам были найдены 299 англоязычных публикаций. Отделив статьи, не относящиеся к теме настоящего обзора (обзоры, экспериментальные работы, статьи, посвященные другим вопросам), мы приняли к рассмотрению 11 источников, представляющих оригинальные исследования влияния ГИБП на отмену или снижение дозы ГК у больных РА (табл. 1).

Это наблюдательные, когортные и клинические исследования, в которых участвовали 14963 пациента с РА (от 30 до 11080), получавшие различные ГИБП и иЯК (в основном ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α, тоцилизумаб, абатацепт и тофацитиниб) на протяжении от 6 мес. до 5 лет. Представленные данные весьма разнородны, и различие в дизайне исследований

Таблица 1. Прекращение приема глюкокортикоидов на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами Янус-киназ (данные клинических и наблюдательных исследований)

Исследования	План исследования	Число пациентов	Результат
STREAM; Nishimoto N. et al., 2009 [21]	5-летнее наблюдение монотерапии тоцилизумабом	88	Снижение дозы и прекращение приема ГК – 88,6%; отмена – 31,8%
DANBIO; Nilsson A.C. et al., 2009 [22]	Применение ингибиторов ФНО-α в реальной практике (52 нед.)	171	Снижение числа пациентов, принимавших ГК, с 46 до 31%; снижение дозы ГК – 44%
ACTION; Alten R. et al., 2016 [23]	2-летнее когортное исследование абатацепта	1009	Снижение дозы ГК – 40,7%; снижение ≤5 мг/сут. – 26,9%
CORPUS; Duquenne C. et al., 2017 [24]	Когортное наблюдение эффективности ингибиторов ФНО-α (в среднем 13,1±2,8 мес.)	205	Снижение дозы ГК с 11,8±12,7 до 5,9±9,7 мг/сут.; отмена ГК – 35,6%
Fleischmann R. et al., 2018 [25]	3-летняя пролонгация двух РКИ тофацитиниба	1434	Отмена ГК – 22,2%
Inoue M. et al., 2020 [26]	Наблюдательное исследование эффекта ГИБП (в среднем 10 мес.)	80	Отмена ГК – 31,3%
Suzuki M. et al., 2021 [27]	Национальный регистр пациентов, получавших ГИБП (52 нед.)	564	Отмена ГК – 29,1%
Spinelli F.R. et al., 2023 [28]	Наблюдение пациентов, получавших тофацитиниб и ГК (48 нед.)	30	Отмена ГК – 40%
Wallace B.I. et al., 2023 [29]	Оценка 100 курсов ГИБП в реальной практике	95	Отмена ГК – 33%
Xie W. et al., 2023 [30]	Наблюдение пациентов, получавших ГИБП, в реальной практике (6 мес.)	207	Отмена ГК – 59,9%
TOCERRA и PANABA; Lauper K. et al. [31]	Анализ 13 международных исследований эффективности ГИБП (2 года)	11080	Отмена ГК – 28,4–41,0%

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

не позволяет провести их полноценный метаанализ. Частота отмен ГК в целом зависела от длительности наблюдения (чем больше срок, тем ниже число отмен) и составляла от 22,2 до 59,9% (в среднем $34,2 \pm 12,7\%$) [21–31].

Вероятно, наиболее масштабным анализом отмен ГК на фоне терапии ГИБП стали международные проекты TOCERRA и PANABA. В них оценивались результаты 13 наблюдательных исследований, в ходе которых ингибиторы ФНО- α получали 12334, абатацепт — 3229, тоцилизумаб — 2100 пациентов с РА. Исходно ГК в низких дозах (в среднем 5 мг преднизолона) принимали 7551 больных, получавших ингибиторы ФНО- α (61,2%), 2056 (63,7%) больных, получавших абатацепт, и 1473 (70,1%) пациентов, получавших тоцилизумаб. После 2 лет наблюдения отказаться от приема ГК смогли лишь 30–40% из этих пациентов: 33,6% пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , 28,4% пациентов, получавших абатацепт, и 41% пациентов, получавших тоцилизумаб [31] (рис. 1).

Следует отметить, что систематические обзоры или метаанализы по данной теме единичны. Так, в 2022 г. L. van Ouwkerk и соавт. [32] провели подобную работу, найдя во всем массиве клинических исследований при РА лишь 4 публикации, где оценивалась отмена ГК после «переходной» терапии. Полученные результаты выглядят, на наш взгляд, чрезмерно оптимистично: общая доля пациентов, которые продолжали или возобновили прием ГК, составила всего 22% (95% ДИ: 8–37%) после 12 мес. наблюдения и 10% (95% ДИ: 1–22%) после 24 мес. наблюдения.

Обострения ревматоидного артрита при отмене глюкокортикоидов

Одним из самых сложных вопросов, касающихся выполнения рекомендаций EULAR и ACR, является опасение вызвать обострение РА при сокращении дозы и особенно при полной отмене ГК.

Небольшое число исследований подтверждают этот риск. Так, G. Adami и соавт. [33] оценили причины обострений у 508 пациентов с РА, получавших ГИБП. У 267 (52,5%) из них был зафиксирован хотя бы один такой эпизод. Оказалось, что прекращение приема ГК и снижение дозы до $\leq 2,5$ мг/сут. было связано

с более высоким риском рецидива активности РА: скорректированное отношение шансов (ОШ) составило 1,45 (95% ДИ: 1,13–2,24) и 1,37 (95% ДИ: 1,06–2,01) соответственно. При этом снижение дозы до $> 2,5$ мг/сут. не было связано со статистически значимым повышением риска обострения.

Недавно были опубликованы post hoc данные исследований BeSt и IMPROVED в отношении рецидива РА при отмене ранее назначенных ГК. В ходе программы BeSt сравнивалась эффективность 4 тактик дебюта терапии РА (длительность болезни — менее 2 лет), одна из которых предполагала комбинированное применение сБПВП и преднизолона 60 мг/сут. Исследование IMPROVED определяло терапевтическое действие при недавно выявленном РА или недифференцированном артрите комбинации МТ 25 мг/нед. + преднизолон 60 мг/сут. В обеих работах после достижения низкой активности РА предполагалось постепенное снижение дозы ГК вплоть до полной отмены через 6 мес. при значении $\text{DAS28} \leq 2,4$ в первом и $\text{DAS28} \leq 1,6$ во втором исследовании. Согласно полученным данным, после прекращения приема ГК в BeSt обострение РА возникло у 40% из 93 пациентов, в IMPROVED — у 39% из 400 пациентов [34].

Весьма наглядно данная проблема была продемонстрирована итогами исследования SEMIRA («Элиминация стероидов при РА»). В ходе этого исследования 259 пациентов с РА, у которых на фоне лечения тоцилизумабом и приема ГК в дозе 5–15 мг/сут. отмечалась низкая активность или ремиссия ($\text{DAS28} < 3,2$), были рандомизированы в 2 группы. В первой из них прием ГК в дозе 5 мг/сут. был продолжен, во второй доза ГК снижалась до полной отмены через 16 нед. В результате в первой группе индекс DAS28-COЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов) практически не изменился — его динамика составила в среднем $-0,08$ (95% ДИ: $-0,27$ – $0,12$), а во второй группе DAS28-COЭ статистически значимо увеличился в среднем на $0,54$ (95% ДИ: $0,35$ – $0,73$; $p < 0,001$). Число успешных случаев лечения РА за период наблюдения (низкая активность и отсутствие обострений в течение 24 недель, а также отсутствие признаков надпочечниковой недостаточности), было статистически значимо выше у пациентов, продолжавших прием ГК [35] (рис. 2).

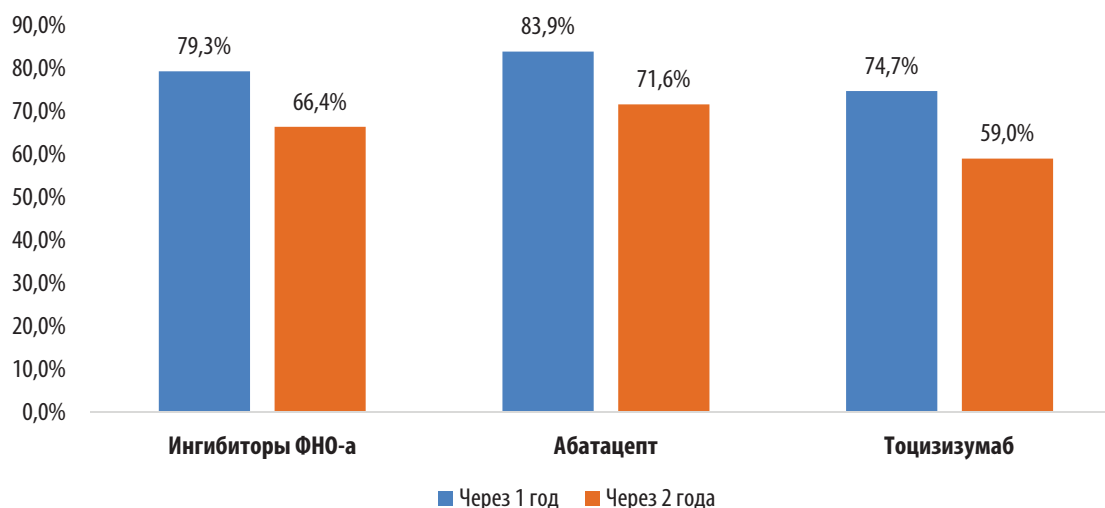


Рис. 1. Продолжение приема глюкокортикоидов у пациентов с ревматоидным артритом, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α ; $n=7551$), абатацепт ($n=2056$) и тоцилизумаб ($n=1473$): данные наблюдательных исследований TOCERRA и PANABA [31]

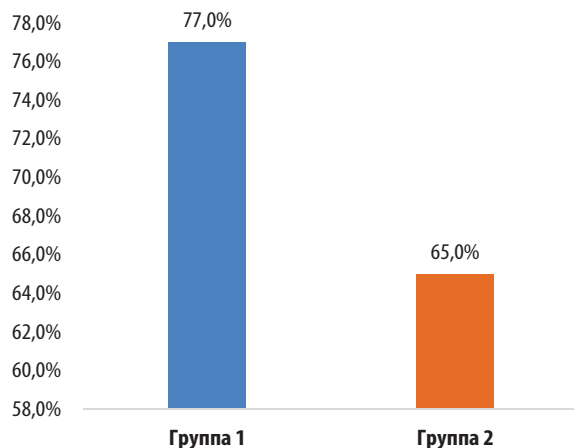


Рис. 2. Число успешных случаев лечения ревматоидного артрита (низкая активность + отсутствие рецидивов в течение 6 мес.) у 259 пациентов, получавших тоцилизумаб на фоне продолжения (группа 1) и прекращения (группа 2) приема преднизолона в дозе 5 мг/сут. (исследование SEMIRA) [35]

С другой стороны, постепенная отмена низкой дозы ГК у пожилых пациентов с РА, проводимая после завершения исследования GLORIA (см. выше), не привела к повышению частоты обострений заболевания. Так, общее число рецидивов у 76 больных, которым в течение 3 месяцев отменили преднизолон в дозе 5 мг/сут., статистически значимо не отличалось от их количества у 79 пациентов, составлявших группу плацебо (45% и 33% соответственно; $p=0,12$). Динамика DAS28 в среднем составила 0,2 и 0 пунктов соответственно ($p=0,12$) [36].

Заключение

Широкое и длительное применение ГК, несмотря на настоятельные рекомендации по снижению доз и про-

должительности использования противоревматических препаратов этого небезопасного класса, остается реально-стью современной ревматологической практики («маленький секрет большой ревматологии»). Комбинированное применение ГК и БПВП (включая ГИБП и иАК) позволяет более быстро снизить активность РА и эффективно устранить наиболее неприятные симптомы этого заболевания. Однако впоследствии прекратить прием ГК удастся далеко не всегда. По данным серии исследований, через 12–24 мес. после начала терапии ГИБП или иАК отказаться от использования ГК удастся в среднем у 30–40% пациентов. Кроме того, отмена ГК (особенно если исходно использовались высокие дозы) ассоциируется с повышением риска рецидива РА.

Тем не менее, ревматологи должны стремиться к сокращению использования ГК. Необходимость продолжения приема ГК (по крайней мере в дозе, превышающей 7,5 мг/сут. в эквиваленте преднизолона) нужно рассматривать как показатель неадекватности базисной терапии и как вынужденную — а главное, сугубо временную — меру. Вероятно, решение данной проблемы лежит в более активном и продуманном подборе БПВП, поиске предикторов ответа на различные таргетные средства и персонализации выбора и прекращения ГИБП/иАК.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kissin EY. The “dirty little secret” exposed in the 2013 EULAR recommendations for rheumatoid arthritis therapy. *Clin Ther*. 2014;36(7):1114–1116. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.012
- Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, Gotelli E, Salvato M, Gunkl-Tóth L, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103437. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103437
- Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24(8):181–197.
- Hart FD, Clark CJ, Golding JR. Prednisone and prednisolone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1955;269(6898):998–1001. doi: 10.1016/s0140-6736(55)93429-2
- Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc*. 1955;158(6):459–463. doi: 10.1001/jama.1955.02960060017005
- Тареев ЕМ. Коллагенозы. М.: Медицина; 1965. [Tareev EM. Collagenoses. Moscow: Meditsina; 1965 (In Russ.).]
- Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(3):222–228. doi: 10.1016/j.reuma.2018.06.007
- Аронова ЕС, Белов БС, Грднева ГИ. К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2023;17(3):89–95. [Aronova EA, Belov BS, Gridneva GI. Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):89–95 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-89-95
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108–1123. doi: 10.1002/art.41752
- Crowson LP, Davis JM 3rd, Hanson AC, Myasoedova E, Kronzer VL, Makol A, et al. Time trends in glucocorticoid use in rheumatoid arthritis during the biologics era: 1999–2018. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;61:152219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152219
- Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):238–250. [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):238–250 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
- Pincus T, Cutolo M. Clinical trials documenting the efficacy of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1–2):46–50. doi: 10.1159/000362734

14. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmo-hamed M, Gudbjornsson B, et al.; NORD-STAR study group. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: Phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. doi: 10.1136/bmj.m4328
15. Østergaard M, van Vollenhoven RF, Rudin A, Hetland ML, Heiberg MS, Nordström DC, et al.; NORD-STAR study group. Certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab or active conventional treatment in early rheumatoid arthritis: 48-week clinical and radiographic results of the investigator-initiated randomised controlled NORD-STAR trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1286-1295. doi: 10.1136/ard-2023-224116
16. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva JA, et al.; GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957
17. Krause D, Mai A, Klaassen-Mielke R, Timmesfeld N, Trampisch U, Rudolf H, et al. The efficacy of short-term bridging strategies with high- and low-dose prednisolone on radiographic and clinical outcomes in active early rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(10):1628-1637. doi: 10.1002/art.42245
18. McWilliams DF, Thankaraj D, Jones-Diette J, Morgan R, Ifese-men OS, Shenker NG, et al. The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):76-89. doi: 10.1093/rheumatology/keab503
19. Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ, Бурмистрова НБ, Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. *Современная ревматология*. 2022;16(6):73-79. [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, Burmistrova NB, Gavrikova YuA, Dolgov VV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
20. Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Самигуллина РР, Мазуров ВИ, и др. Достижимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадациитиниб в реальной клинической практике? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):327-333. [Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Samigullina RR, Mazurov VI, et al. Are the goals of therapy achievable in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib in real clinical practice? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):327-333 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-327-333
21. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): Evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1580-1584. doi: 10.1136/ard.2008.092866
22. Nilsson AC, Christensen AF, Junker P, Lindegaard HM. Tumour necrosis factor- α inhibitors are glucocorticoid-sparing in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull*. 2011;58(4):A4257.
23. Alten R, Nüßlein H, Galeazzi M, Lorenz HM, Nurmohamed MT, Bensen WG, et al. Decreased use of glucocorticoids in biological-experienced patients with rheumatoid arthritis who initiated intravenous abatacept: Results from the 2-year ACTION study. *RMD Open*. 2016;2(1):e000228. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000228
24. Duquenne C, Wendling D, Sibilia J, Job-Deslandre C, Guillemin L, Benichou J, et al. Glucocorticoid-sparing effect of first-year anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis (CORPUS Cohort). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):638-646.
25. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Cohen S, Wang L, Fan H, Bandi V, et al. Effect of discontinuation or initiation of methotrexate or glucocorticoids on tofacitinib efficacy in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):203-214. doi: 10.1007/s40744-018-0093-7
26. Inoue M, Kanda H, Tateishi S, Fujio K. Factors associated with discontinuation of glucocorticoids after starting biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):58-63. doi: 10.1080/14397595.2018.1553264
27. Suzuki M, Kojima T, Takahashi N, Asai S, Terabe K, Kaneko A, et al. Higher doses of methotrexate associated with discontinuation of oral glucocorticoids after initiation of biological DMARDs: A retrospective observational study based on data from a Japanese multicenter registry study. *Mod Rheumatol*. 2021;31(4):796-802. doi: 10.1080/14397595.2021.1879428
28. Spinelli FR, Garufi C, Mancuso S, Ceccarelli F, Truglia S, Conti F. Tapering and discontinuation of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Sci Rep*. 2023;13(1):15537. doi: 10.1038/s41598-023-42371-z
29. Wallace BI, England BR, Baker JF, Rojas J, Sauer BC, Roul P, et al. Lowering expectations: Glucocorticoid tapering among veterans with rheumatoid arthritis achieving low disease activity on stable biologic therapy. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(9):437-442. doi: 10.1002/acr2.11584
30. Xie W, Huang H, Zhang Z. Dynamic characteristics and predictive profile of glucocorticoids withdrawal in rheumatoid arthritis patients commencing glucocorticoids with csDMARD: A real-world experience. *Rheumatol Ther*. 2023;10(2):405-419. doi: 10.1007/s40744-022-00527-9
31. Lauper K, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, Gottenberg JE, et al. Oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis initiating TNF-inhibitors, tocilizumab or abatacept: Results from the international TOCERRA and PANABA observational collaborative studies. *Joint Bone Spine*. 2024;91(2):105671. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105671
32. van Ouwkerk L, Palmowski A, Nevins IS, Buttgerit F, Verschueren P, Smolen JS, et al. Systematic literature review of observational cohorts and clinical trials into the success rate of glucocorticoid discontinuation after their use as bridging therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):937-943. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222338
33. Adami G, Fassio A, Rossini M, Bertelle D, Pistillo F, Benini C, et al. Tapering glucocorticoids and risk of flare in rheumatoid arthritis on biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). *RMD Open*. 2023;9(1):e002792. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002792
34. Maassen JM, Dos Santos Sobrin R, Bergstra SA, Goekoop R, Huizinga TWJ, Allaart CF. Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: A post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1124-1129. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220403
35. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al.; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): A double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267-276. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X
36. Almayali AAH, Boers M, Hartman L, Opris D, Bos R, Kok MR, et al. Three-month tapering and discontinuation of long-term, low-dose glucocorticoids in senior patients with rheumatoid arthritis is feasible and safe: Placebo-controlled double blind tapering after the GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1307-1314. doi: 10.1136/ard-2023-223977

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

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

Потапова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

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

Поражение позвоночника при аксиальном спондилоартрите: обновление дефиниций изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии, и их валидация рабочей группой ASAS

Ш.Ф. Эрдес, А.В. Смирнов

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

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

Контакты:

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

Поступила 20.04.2023
Принята 05.07.2024

В статье представлена обновленная версия определений изменений позвоночника, которые наблюдаются при магнитно-резонансной томографии (МРТ) больных аксиальным спондилоартритом. Она разработана специальной рабочей группой ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society). Целью работы является унификация определений и понятий, принятых при описании МРТ позвоночника у больных с хронической болью в спине, для улучшения диагностики аксиального спондилоартрита.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, МРТ, отек костного мозга

Для цитирования: Эрдес ШФ, Смирнов АВ. Поражение позвоночника при аксиальном спондилоартрите: обновление дефиниций изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии, и их валидация рабочей группой ASAS. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):342–347.

UPDATING OF LESION DEFINITIONS AND VALIDATION OF MRI SPINAL LESIONS IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS, CONDUCTED BY THE ASAS MRI WORKING GROUP

Shandor F. Erdes, Alexander V. Smirnov

The article presents an updated version of the definitions of spinal lesions that are observed in patients with axial spondyloarthritis on MRI. It was developed by a special working group ASAS. The aim of the work is to unify the definitions and concepts used in the description of spinal MRI in patients with chronic back pain to improve the diagnosis of axial spondyloarthritis.

Key words: axial spondyloarthritis, MRI, bone marrow oedema

For citation: Erdes SF, Smirnov AV. Updating of lesion definitions and validation of MRI spinal lesions in patients with axial spondyloarthritis, conducted by the ASAS MRI working group. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):342–347 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-342-347

С момента введения в семидесятых годах прошлого века в клиническую практику термина «спондилоартриты» (СПА, серонегативные спондилоартропатии) [1, 2] одной из характерных черт этих заболеваний считалось наличие сакроилиита (СИ), выявляемого при рентгенографии крестцово-подвздошных суставов (КПС). В дальнейшем, с 1984 г., этот признак (рентгенологически определяемый СИ) становится обязательным для постановки диагноза анкилозирующего спондилита (АС) и активно используется по настоящее время.

С другой стороны, по мере развития учения о СПА в диагностике этих заболеваний все большее место занимает метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющий, кроме структурной патологии костей, визуализировать и хорошо изучить мягкие ткани, обнаружить воспалительные и поствоспалительные изменения костных структур [3]. Поэтому уже в 2009 г. выявляемое при МРТ активное воспаление КПС стало одним из основополагающих компонентов классификационных критериев аксиального СПА (аксСПА) [4]. В последующем были описаны основные ха-

рактерные для аксСПА воспалительные изменения КПС и позвоночника [5, 6].

В связи с тем, что воспалительное поражение КПС исторически являлось краеугольным камнем диагностики АС и аксСПА, особенно на ранних стадиях заболевания, его признаки, выявляемые при МРТ, детально описаны. Разработчики определения СИ подчеркивали, что «в соответствии с классификационными критериями ASAS для аксСПА воспаление КПС, с высокой вероятностью указывающее на СПА, необходимо для регистрации критерия визуализации «активный СИ по данным МРТ» [5]. Условиями для подтверждения наличия данного критерия являются:

1. Выявление отека костного мозга (ОКМ) в Т2-взвешенной последовательности с подавлением интенсивности магнитно-резонансного (MP) сигнала от жировой ткани в режимах STIR (short tau inversion recovery) или T2FS (T2 weighted fat-saturated) или контрастное усиление MP-сигнала от костного мозга в T1-взвешенной последовательности после контрастного усиления гадолинием (T1FS (T1 weighted fat-saturated) после введения гадолиния).

2. Активное воспаление в КПС в виде ОКМ должно явно присутствовать на МР-томограммах и располагаться в типичной анатомической области (в субхондральных отделах подвздошных костей и крестца).

3. Имеющиеся на МР-томограммах симптомы активного воспаления должны быть характерными для СпА.

Подчеркивается, что при отсутствии МР-признаков ОКМ выявления других воспалительных изменений (синовита, энтезита, капсулита) или структурных поражений (жировая метаплазия, склероз, эрозия или анкилоз) **недостаточно** для подтверждения наличия «активного СИ по данным МРТ».

Авторы определения подчеркивали, что ОКМ, представляющий собой активное воспалительное поражение, которое соответствует вышеуказанному критерию, при МРТ необходимо увидеть по крайней мере на двух последовательных срезах. Обнаружение воспаления на одном срезе может быть достаточным для критерия «с высокой вероятностью СпА», если имеется более одного воспалительного очага поражения в разных участках КПС.

В свою очередь, если имеется очаг ОКМ, для которого трудно определить, соответствует ли он критерию «с высокой вероятностью СпА», то на решение может повлиять наличие сопутствующего структурного повреждения, особенно выявление эрозий суставных поверхностей и/или других признаков воспаления, которые сами по себе не достаточны для подтверждения данного критерия.

В то же время поражение позвоночника развивается значительно позже, чем СИ, обычно после подтверждения диагноза. Поэтому выявляемые при МРТ признаки поражения позвоночника, особенно для клинической практики, были не столь значимы и привлекали меньшее внимание исследователей. Первые описания МР-признаков поражения позвоночника относятся к началу нашего века [7–10], и в их число были включены, в первую очередь, такие МР-проявления, как изменения в виде углов Романуса (Romanus lesions), поражение замыкательных пластин, диффузное поражение костного мозга тела позвонка и его задних структур (дужки и фасеточные суставы), а также изменения костного мозга остистых отростков. Были разработаны определения, система оценки и набор эталонных изображений [11, 12]. Вскоре после этого были представлены согласованные между ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) и OMERACT первые стандартизованные описания поражения позвоночника при аксСпА [6]. Однако последующая проверка этих сетов показала, что ни один из предложенных ранее критериев-кандидатов для подтверждения диагноза аксСпА при МРТ позвоночника не показал клинически значимой информативности при нерентгенологическом аксСпА [13]. Поэтому был сделан вывод о том, что полученные результаты ставят под сомнение ценность предложенных определений для выявления аксСпА по данным только МРТ позвоночника.

В дальнейшем, учитывая достигнутый за последнее десятилетие прогресс в интерпретации МРТ, особенно при аксСпА, рабочая группа ASAS по МРТ решила пересмотреть существующие определения этих

поражений, чтобы улучшить понимание в интерпретации визуализируемых изменений, встречающихся при МРТ позвоночника у больных аксСпА. В анализируемой публикации [14] представлена самая последняя, обновленная информация по этой теме, касающаяся не только новых определений, но и для полноты картины содержащая данные, в обновлении которых не было необходимости.

В рабочей группе приняли участие 12 ревматологов и 2 рентгенолога, общепризнанные специалисты в интерпретации данных МРТ у больных СпА. После соответствующего литературного поиска и на основании собственного опыта эта группа разработала и согласовала дизайн исследования и интерактивную электронную форму отчета. В ней отражалась подробная информация о наличии не только воспалительных, но и поствоспалительных структурных изменений для всех возможных типов поражения позвоночника с учетом анатомических локализаций изменений в соответствии с отдельными позвоночными сегментами.

При поражении тела позвонка активные воспалительные изменения считаются присутствующими, если ОКМ располагается в области угла тела позвонка или замыкательной пластины (рис. 1). Термины ОКМ и остейт считаются эквивалентными. Необходимо особо подчеркнуть, что каждый из вышеописанных признаков воспаления должен присутствовать по крайней мере на двух или более последовательных сагиттальных срезах. Это правило не распространяется на:

1) боковые срезы и поражение фасеточных или задних структур позвонка (т. е. дужек, остистых и поперечных отростков), которое можно подтвердить на одном срезе (рис. 1);

2) диморфные поражения (см. ниже), которые могут присутствовать на одном срезе, при условии, что их структурный компонент (угол тела позвонка или замыкательная пластинка) выявляется по крайней мере на двух срезах. Важно добавить, что во всех других случаях внешний вид поражения такого типа должен присутствовать на двух или более срезах.

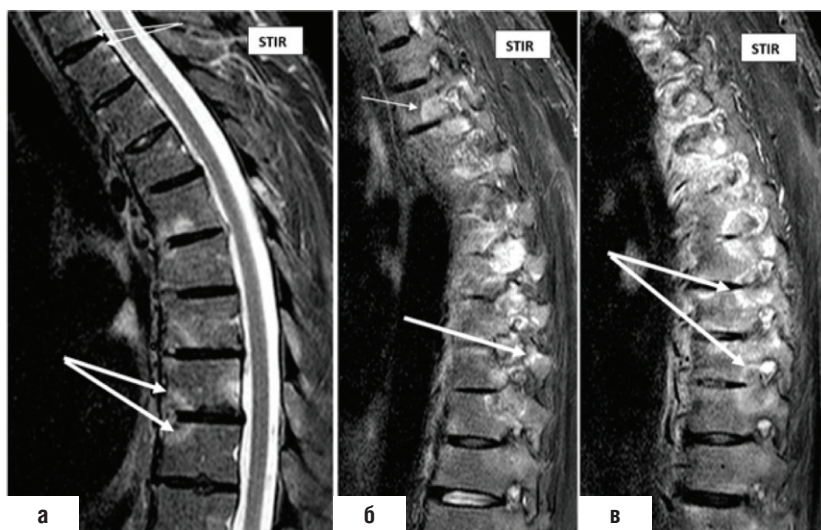


Рис. 1. МРТ позвоночника в режиме STIR T2: показаны активные воспалительные изменения в телах поясничных позвонков (снимки из фильмотеки А.В. Смирнова). а – центральный сагиттальный срез, передний и задний спондилит с мономорфными (тонкая стрелка) и диморфными (толстые стрелки) изменениями. б – латеральные воспалительные изменения, изменения фасеточных суставов (толстая стрелка). в – боковые воспалительные изменения с переходом на ножки и поперечные отростки тел позвонков (толстая стрелка)

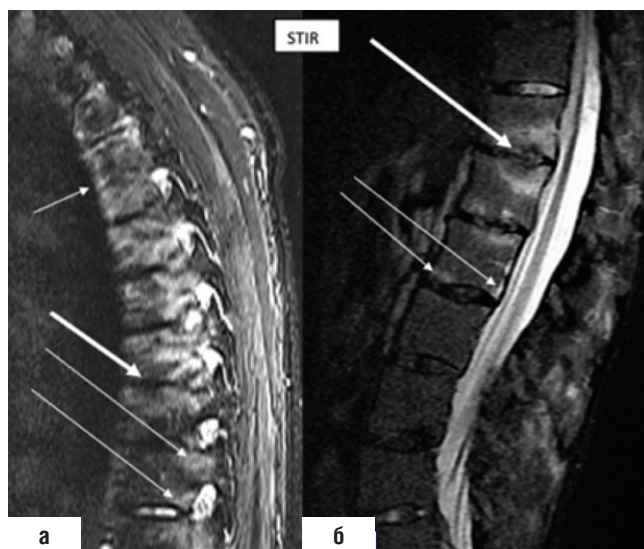


Рис. 2. МРТ грудного (а) и поясничного (б) отделов позвоночника в режиме STIR T2: показаны активные воспалительные изменения в телах позвонков, отек костного мозга в передних углах тел позвонков (тонкие стрелки) при анкилозирующем спондилите; спондилит (толстые стрелки) (снимки из фильмотеки А.В. Смирнова)

Воспалительные очаги в углах тел позвонков подразделяются на два типа:

- **мономорфные**, когда в области угла имеется повышенный воспалительный сигнал, который распространяется на наружные границы угла;
- **диморфные**, когда при поражении угла повышенный воспалительный сигнал не распространяется на угол позвонка, но захватывает как замыкательную пластинку, так и переднюю/заднюю стенки тела позвонка. В самом углу могут выявляться структурные изменения в виде эрозий, остеосклероза или жировой дегенерации костного мозга.

Основным отличием обсуждаемых рекомендаций от предыдущих является выделение «центральных» и «боковых» срезов на МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника в сагиттальной проекции (рис. 1, 2). Центральные сагиттальные срезы включают те срезы, на которых визуализируется позвоночный канал. Ножка дуги позвонка при этом может быть частично видна, но не является непрерывной между телом позвонка и задними структурами. Боковые сагиттальные срезы расположены латеральнее спинномозгового канала. Эти срезы не включают позвоночный канал, и либо ножка должна быть непрерывной между телом и задними структурами позвонка, либо срез располагается латеральнее ножки.

К структурным повреждениям по данным МРТ относятся жировые отложения, эрозии, склероз, синдесмофиты или анкилоз, расположенные в области позвонков. Все типы структурных поражений могут присутствовать изолированно или в сочетании с ОКМ (рис. 2). Большинство признаков можно четко увидеть только на последовательностях, чувствительных к сигналу жировой ткани, в частности, в T1-взвешенном (T1W, T1 weighted) режиме.

В данных рекомендациях обновлена информация о таких структурных изменениях, как эрозии, синдесмофиты и анкилозы, в то время как определение жировых поражений осталось неизменным.

На основании обзора и обсуждения литературы экспертами были разработаны общие принципы анализа

выявляемых при МРТ изменений позвоночника и определения при аксСпА, которые представлены ниже.

А. Общие принципы

1. Все определения активных воспалительных поражений позвоночника относятся к T2-взвешенной последовательности с подавлением интенсивности МР-сигнала от жировой ткани в режимах STIR или T2FS в сагиттальной проекции. В обоих случаях повышенная интенсивность МР-сигнала рассматривается как ОКМ.

2. Все определения структурных повреждений связываются с их выявлением на жирочувствительных сагиттальных T1W МР-изображениях в сагиттальной проекции.

3. Внешний вид всех поражений в позвоночнике должен однозначно указывать на СпА.

4. Термин «повышенный МР-сигнал в костном мозге» относится к интенсивности МР-сигнала, превышающей «нормальный МР-сигнал костного мозга». Сигнал костного мозга в центре позвонка, если он нормальный, является эталоном для указания нормального сигнала или, альтернативно, в центре ближайшего доступного нормального позвонка.

5. В зависимости от анатомического расположения изображения грудного и поясничного отделов позвоночника на сагиттальном МР-скане срезы можно разделить на «центральные» и «боковые», которые определяются следующим образом:

а. **Центральные сагиттальные срезы:** сагиттальные срезы, которые включают в себя просвет позвоночного канала. Дуга позвонка может быть частично видна, но не является непрерывной между телом и задними элементами позвонка.

б. **Боковые сагиттальные срезы:** сагиттальные срезы, расположенные сбоку от позвоночного канала. Эти срезы не включают в себя просвет позвоночного канала, и дуга позвонка должна быть непрерывной между телом позвонка и задними его структурами.

6. Максимальная толщина сагиттального среза составляет 4 мм.

В. Выявленные при МРТ поражения позвоночника, указывающие на воспалительную активность

Эти изменения определяются на последовательностях МРТ, которые чувствительны для выявления активности заболевания, таких как T2-взвешенные изображения с подавлением жировой ткани костного мозга и чувствительные к свободной воде (отеку), такие как STIR или T2FS, или T1W с подавлением МР-сигнала от жировой ткани, чувствительные к усилению контраста, такие как T1FS после введения гадолиния.

Воспалительные поражения можно разделить на:

1. Активное воспалительное поражение тела позвонка:

А. Воспалительное поражение угла позвонка (также известное как передний/задний спондилит): повышенный сигнал от костного мозга в чувствительной к воде последовательности в углу тела позвонка по крайней мере в двух последовательных сагиттальных срезах. Может быть разделено на поражения переднего и заднего углов позвонков. Существует два типа:

1. Обычное поражение углов, или тип А: повышенный сигнал распространяется на углы.

2. «Неправильное» поражение углов или тип В: повышенный сигнал не охватывает весь угол, но распространяется либо на субхондральную кость под замыкательной пластинкой тела позвонка, либо на переднюю/заднюю

стенку позвонка. Примечание: в самом углу часто присутствует эрозия, остеосклероз или жировое поражение. Если активное воспаление (ОКМ) видно только на одном срезе, поражение типа В может быть оценено на этом единственном срезе при условии, что структурный компонент поражения виден по крайней мере в двух срезах. При всех других обстоятельствах внешний вид поражения типа В должен присутствовать на двух или более срезах.

В. Активное воспалительное поражение замыкательной пластины позвонка, включая межпозвоночный диск (также известное как асептический спондилит): повышенный сигнал в костном мозге в чувствительной к воде последовательности, которая затрагивает субхондральную кость под замыкательной пластинкой тела позвонка, но не угол позвонка.

С. Латеральное воспалительное поражение грудного отдела позвоночника (боковое воспалительное поражение, расположенное в задней части среза, также известно как артрит реберно-позвоночных суставов) (относится только к грудному отделу позвоночника). Повышенный МР-сигнал в костном мозге на последовательности STIR/T2FS, прилегающей к замыкательной пластине по крайней мере в одном боковом сагиттальном срезе.

II. Активные воспалительные поражения позвонков, не затрагивающие тело позвонка

А. Воспалительное поражение фасеточного (дугоотростчатого) сустава (также известное как артрит фасеточного сустава): повышенный сигнал в костном мозге по меньшей мере в одном сагиттальном срезе в чувствительной к воде последовательности по меньшей мере в одной стороне дугоотростчатого сустава.

В. Воспалительное поражение заднего отдела позвонка (включая энтезит связок позвоночника и воспаление реберно-поперечного сустава): повышенный МР-сигнал в костном мозге по крайней мере в одном сагиттальном срезе в чувствительной к воде последовательности в одном из других задних элементов, в местах прикрепления связок к костям или в реберно-поперечном суставе (дуга,

фасеточные отростки и пространство между суставными поверхностями исключаются).

С. Обнаруженное при МРТ поражение позвоночника, указывающее на хронические (структурные) изменения

К структурным изменениям относятся жировая дегенерация костного мозга, эрозии, остеосклероз, синдесмофиты или анкилоз, расположенные в позвоночнике. Все типы структурных поражений могут присутствовать отдельно или сочетаться с ОКМ. Большинство из них можно четко увидеть только на последовательностях, чувствительных к сигналу от жировой ткани, в частности, на T1W спиновом эхо-сигнале без подавления МР-сигнала от жировой ткани.

1. Эрозия кости (рис. 3): потеря на определенном участке контура кортикальной кости с низкоинтенсивным МР-сигналом на всю ее толщину и потеря нормально-го высокоинтенсивного МР-сигнала субхондрального костного мозга на изображениях T1W по крайней мере в одном сагиттальном срезе. Оцениваются только эрозии, затрагивающие углы позвонков. Они могут быть подразделены на передние эрозии и эрозии заднего угла. Эрозии могут поражать и замыкательные пластины позвонков, однако они не считаются специфичными для аксСпА и поэтому не включены в список аксСпА-ассоциированных поражений.

2. Костная шпора в направлении передней или задней продольной связки (также известная как синдесмофит) чаще проявляется как линейной формы низкоинтенсивный МР-сигнал на изображениях T1W, простирающийся вертикально от угла позвонка к углу соседнего позвонка, который виден по крайней мере на одном сагиттальном срезе. Костные шпоры, не достигающие соседнего позвонка, подразделяются на передние и задние угловые костные шпоры (расположенные в области передних или задних углов тел позвонков соответственно) или мостовидные синдесмофиты, сливающие тела позвонков в единый блок (рис. 4). Примечание: костные шпоры не следует оценивать как относящиеся к СпА (т. е. синдесмофиты) при наличии дегенерации диска.



Рис. 3. МРТ позвоночника в режиме T1: показаны структурные изменения в телах поясничных позвонков; эрозии углов тел позвонков (толстые стрелки) (снимки из фильмотеки А.В. Смирнова)

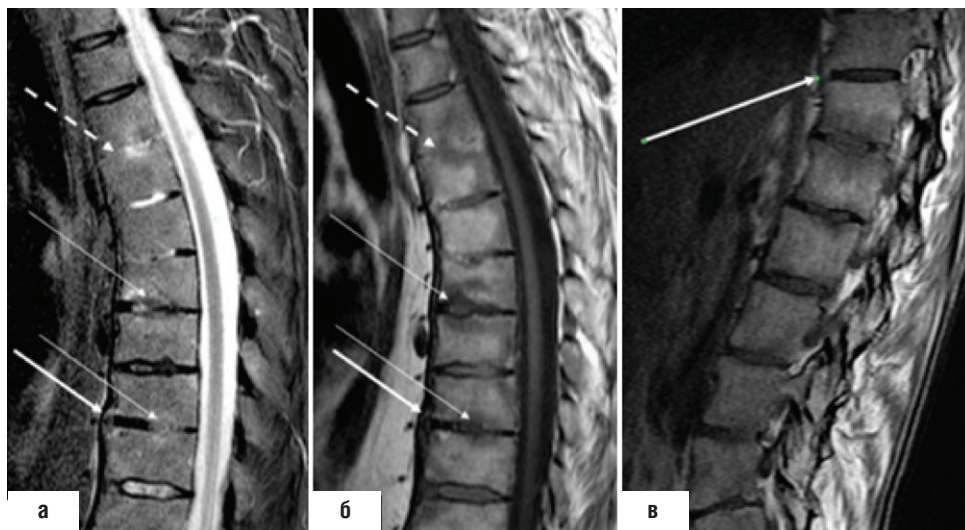


Рис. 4. МРТ грудного (в режимах STIR (а) и T1 (б)) и поясничного (в режиме T1 (в)) отделов позвоночника: показаны структурные изменения в телах позвонков; множественные синдесмофиты в области передних углов и передних фиброзных колец дисков и мостовидный синдесмофит (толстые стрелки); частичный анкилоз межпозвоночного диска (прерывистая стрелка) и дисциты с повреждениями замыкательных пластин (тонкие стрелки) (снимки из фильмотеки А.В. Смирнова)

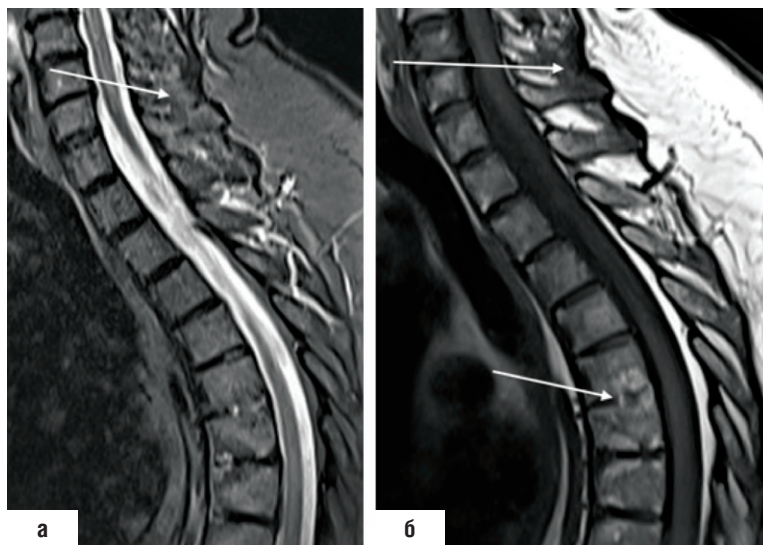


Рис. 5. МРТ позвоночника в режимах STIR (а) и T1 (б): показаны структурные изменения в телах поясничных позвонков; задние межпозвонковые анкилозы тел позвонков (снимки из фильмотеки А.В. Смирнова)

3. **Остеосклероз**, как и жировые поражения, представляет собой стадию локальной трансформации тканей из-за хронического воспаления и наблюдается в области углов тел позвонков. Он визуализируется как низкоинтенсивный МР-сигнал в углах на всех последовательностях МРТ. Однако это поражение встречается редко, его внешний вид на МР-срезах трудно интерпретировать, и оно не считается достаточно специфичным для аксСпА, чтобы гарантировать включение в список ассоциированных с аксСпА поражений.

4. **Анкилоз** на МР-томограммах позвоночника определяется в виде костного сращения в местах прикрепления фиброзного кольца (мостовидных синдесмофитов) и/или как костное сращение поперек межпозвонкового диска (рис. 4). Отдельно описываются анкилозы апофизарных суставов или реберно-позвоночных суставов (рис. 5). Анкилоз тел позвонков визуализируется как высокоин-

тенсивный МР-сигнал на изображениях T1W, исходящий от тела позвонка, сливающийся в единый костный блок с соседним позвонком по меньшей мере на одном сагиттальном срезе.

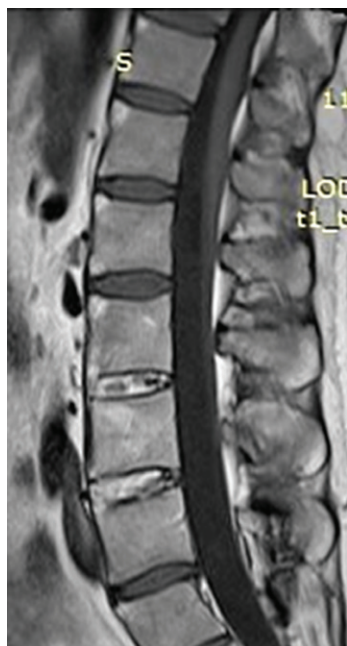


Рис. 6. МРТ поясничного отдела позвоночника в режиме T1: показаны структурные изменения в телах поясничных позвонков; жировая дистрофия костного мозга в передних и задних углах тел позвонков (снимки из фильмотеки А.В. Смирнова)

Анкилоз можно разделить на:

а. Анкилоз угла позвонка: анкилоз, затрагивающий угол позвонка по крайней мере в одном сагиттальном срезе и подразделяющийся на анкилоз переднего и заднего углов (локализуется в переднем и заднем углах соответственно).

б. Анкилоз замыкательной пластинки позвонка: анкилоз, затрагивающий замыкательную пластинку, но не передний и не задний угол позвонка.

с. Анкилоз фасеточного сустава.

5. **Жировые поражения** определяются как очаговое усиление сигнала в костном мозге и характеризуются очаговым повышением МР-сигнала в костном мозге на сканах в режиме T1W по крайней мере в двух сагиттальных срезах. При этом оцениваются только жировые поражения, затрагивающие углы тел позвонков, подразделяющиеся в свою очередь на жировые поражения передних и задних углов (рис. 6). Хотя жировые поражения могут возникать рядом с замыкательными пластинами, но они не считаются достаточно специфичными для аксСпА и не включены в список

поражений, связанных с этим заболеванием.

Особо следует остановиться на **дегенеративных поражениях межпозвонкового диска**, которые могут обнаруживаться параллельно с типичными для аксСпА изменениями. Согласно определению экспертов, для таких поражений характерно наличие неровностей обеих замыкательных пластин тел позвонков и уменьшение высоты межпозвонкового диска на $\geq 50\%$. Наличие любого из воспалительных и структурных поражений, описанных выше, в месте дегенеративного поражения диска не следует рассматривать как признак аксСпА.

Таким образом, в этой публикации представлены основанные на консенсусе экспертов и материалах обследования специальной когорты больных обновленные определения для выявляемых при МРТ поражений позвоночника у пациентов, направленных с недиагностированной болью в спине и клиническим подозрением на аксСпА. Наиболее частыми и достоверно выявляемыми были жировые поражения и мономорфные поражения с ОКМ в углах тел позвонков. Эти результаты не только подтверждают наблюдение о том, что повреждения в виде ОКМ и жировой дегенерации важны для выявления патологических изменений при оценке МРТ позвоночника, но могут также использоваться в текущих усилиях по переоценке определения «положительной» МРТ позвоночника в контексте аксСпА по сравнению с не-аксСпА.

Работа проведена в рамках информационной поддержки фундаментального научного исследования (рег. № 1021051503111-9 РК122040400031-5).

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. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):343-364. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002
2. Wright V. Seronegative polyarthritis: A unified concept. *Arthritis Rheum*. 1978;21(6):619-633. doi: 10.1002/art.1780210603
3. Эрдеc Ш, Смирнов АВ. Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):678-684. [Erdes Sh, Smirnov AV. Diagnostic technology for inflammatory changes in the skeleton with ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):678-684 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-678-684
4. 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
5. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: Update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1958-1963. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208642
6. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al.; Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS). Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1278-1288. doi: 10.1136/ard.2011.150680
7. Maksymowych WP, Lambert RG. Magnetic resonance imaging for spondyloarthritis: Avoiding the minefield. *J Rheumatol*. 2007;34(2):259-265.
8. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: A clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):2112-2117. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2112::AID-ART363>3.0.CO;2-H
9. Bennett AN, Rehman A, Hensor EM, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1331-1341. doi: 10.1002/art.24493
10. Weber U, Hodler J, Kubik RA, Rufibach K, Lambert RG, Kissling RO, et al. Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):900-908. doi: 10.1002/art.24507
11. Lambert RG, Pedersen SJ, Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Ostergaard M. Active inflammatory lesions detected by magnetic resonance imaging in the spine of patients with spondyloarthritis: definitions, assessment system, and reference image set. *J Rheumatol*. 2009;36(Suppl 84):3-17. doi: 10.3899/jrheum.090616
12. Ostergaard M, Maksymowych WP, Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG. Structural lesions detected by magnetic resonance imaging in the spine of patients with spondyloarthritis: Definitions, assessment system, and reference image set. *J Rheumatol*. 2009;36(Suppl 84):18-34. doi: 10.3899/jrheum.090617
13. Weber U, Zhao Z, Rufibach K, Zubler V, Lambert RG, Chan SM, et al. Diagnostic utility of candidate definitions for demonstrating axial spondyloarthritis on magnetic resonance imaging of the spine. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):924-933. doi: 10.1002/art.39001
14. Baraliakos X, Ostergaard M, Lambert RG, Eshed I, Machado PM, Pedersen SJ, et al. MRI lesions of the spine in patients with axial spondyloarthritis: An update of lesion definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(9):1243-1251. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222081

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

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

Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Сатыбалдыев¹, Э.Н. Оттева³, Т.В. Бекетова^{1,4,5}, А.А. Баранов⁶

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
³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9
⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
⁵ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38
⁶ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) — иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), особенностью которых является их развитие у лиц старше 50 лет. В настоящее время ГКА и РПМ рассматриваются в рамках единой комплексной аутоиммунно-аутовоспалительной патологии, определяемой как «заболевания спектра ГКА-РПМ» (GCA-PMR (giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica) spectrum disease). Это нашло отражение в разработке общих рекомендаций по фармакотерапии в рамках стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target), хотя конкретные подходы к лечению больных с ГКА и РПМ отличаются в зависимости от клинико-патогенетических характеристик каждой нозологической формы. Глюкокортикоиды (ГК) занимают центральное место в лечении ГКА и РПМ. Обращает на себя внимание парадоксальное несоответствие между высокой эффективностью ГК в краткосрочной перспективе и нарастанием тяжести патологии, связанной с сохраняющейся воспалительной активностью и накоплением органических повреждений, индуцированных ГК, в отдаленной перспективе, что свидетельствует о необходимости совершенствования терапии, в первую очередь в направлении оптимизации применения ГК. Новые возможности фармакотерапии ГКА и РПМ (как и других ИВРЗ) связаны с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе заболеваний, а в последние годы — ингибиторов JAK (Janus kinase). Среди фармакологических «мишеней» особое внимание привлекает интерлейкин (ИЛ) 6 — плеiotропный цитокин, участвующий в развитии воспаления, иммунного ответа, иммунометаболизма, канцерогенеза, ремоделирования стенки сосудов и др. В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных в отношении как рецепторов ИЛ-6, так и самого ИЛ-6: гуманизированные моноклональные антитела (мАТ) к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) и человеческие мАТ к рецептору ИЛ-6 (сарилумаб и левилимаб (БИОКАД)), гуманизированные мАТ к ИЛ-6 — олокизумаб (Р-ФАРМ) и др. В статье суммированы данные, касающиеся эффективности и безопасности тоцилизумаба при ГКА и РПМ, рекомендации по применению ингибиторов ИЛ-6 при этих заболеваниях, обсуждены перспективы дальнейших исследований

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, интерлейкин 6, ингибиторы интерлейкина 6, тоцилизумаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ, Оттева ЭН, Бекетова ТВ, Баранов АА. Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):348–364.

PHARMACOTHERAPY OF GIANT CELL ARTERITIS AND POLYMYALGIA RHEUMATICA: PROSPECTS FOR THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO INTERLEUKIN 6

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Azamat M. Satybaldyev¹, Elvira N. Otteva³, Tatiana V. Beketova^{1,4,5}, Andrey A. Baranov⁶

Giant cell arteritis (GCA) and polymyalgia rheumatica (RPM) are immune-mediated rheumatic disease (IMRDs), which typically develop in people over 50 years of age. Currently, GCA and PMR are considered within a single complex autoimmune-autoinflammatory pathology, defined as “GCA-PMR spectrum disease”. This was reflected in the development of general recommendations for pharmacotherapy within the framework of the “treat-to-target” strategy, although specific approaches to the treatment of patients with GCA and RPM differ depending on the clinical and pathogenetic characteristics of each nosological form. Glucocorticoids (GCs) are central to the treatment of GCA and RPM. Attention is drawn to the paradoxical discrepancy between the high effectiveness of GCs in the short term and the increasing severity of pathology associated with persistent inflammatory activity and the accumulation of organ damage induced by GCs in the long term, which indicates the need to improve therapy, primarily in the direction of optimizing the use of GCs. New opportunities for pharmacotherapy of GCA and RPM (as well as other IMRDs) are associated with the use of biologic agents that block the activity of cytokines involved in the immunopathogenesis of diseases, and in recent years, JAK (Janus kinase) inhibitors. Among pharmacological “targets,” special attention is drawn to interleukin (IL) 6, a pleiotropic cytokine involved in the development of inflammation, immune response, immunometabolism, cancerogenesis, vascular wall remodeling, etc. Currently, several biologic agents have been developed that are specific to both IL-6 receptor and IL-6: humanized monoclonal antibodies (mAbs) to the IL-6 receptor (tocilizumab), and human mAbs to IL-6 receptor (sarilumab and levilimab (BIOCAD)), humanized mAbs to IL-6 olokizumab (R-PHARM), etc. The article summarizes data regarding the effectiveness and safety of tocilizumab in GCA and RPM, recommendations for the use of IL-6 inhibitors in these diseases and discusses the prospects for further research.

Key words: giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, interleukin 6, interleukin 6 inhibitors, tocilizumab

For citation: Nasonov EL, Satybaldyev AM, Otteva EN, Beketova TV, Baranov AA. Pharmacotherapy of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):348–364 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-348-364

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 the Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals 680009, Russian Federation, Khabarovsk, Krasnodarskaya str., 9

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A

⁵Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38
⁶Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

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

Поступила 11.02.2024
Принята 16.04.2024

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) – иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), особенностью которых является их развитие у лиц пожилого возраста (старше 50 лет) [1–3]. ГКА – наиболее частая форма системных васкулитов, характеризуется гранулематозным воспалением сосудов крупного и среднего калибра, проявляется краниальными (нарушение зрения, слепота) и ишемическими сосудистыми нарушениями, связанными с поражением аорты, конституциональными симптомами (лихорадка, похудание, анорексия, усталость, депрессия). Для РПМ наряду с конституциональными симптомами характерно развитие боли, скованности, функциональной недостаточности в области плечевого, тазового пояса и шеи, а также полиартрита и бурсита, связанных с воспалением периартикулярных тканей и синовиальной оболочки суставов [2–4]. В популяции РПМ встречается в 3–10 раз чаще, чем ГКА, но у 15–20% пациентов выявляется «латентный» ГКА, а у 40–60% пациентов с ГКА имеют место клинические проявления РПМ [5–7]. По данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с 18-дезоксифтороглюкозой, субклиническое воспаление сосудов присутствует у 20–30% пациентов с РПМ [6, 8]. В настоящее время ГКА и РПМ рассматриваются в рамках единой комплексной аутоим-

муно-аутовоспалительной патологии, определяемой как «заболевания спектра ГКА-РПМ» (GCA-PMR (giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica) spectrum disease) [9], включающей несколько фенотипов: краниальный ГКА; ишемический ГКА; ГКА с поражением крупных артерий (с конституциональными симптомами или краниальный ГКА с или без рецидивирующей РПМ); изолированная РПМ; РПМ с периферическим артритом и/или поражением дистальных суставов в рамках RS3PE (remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema).

Общие и специфические механизмы иммунопатогенеза ГКА и РПМ обсуждены в серии обзоров [10–14]. Примечательно, что в период пандемии COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) описано развитие ГКА и РПМ на фоне инфекции вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) и после вакцинации против вируса [15–17]. Эволюцию иммунопатологических нарушений при ГКА (с или без РПМ) условно подразделяют на три периода («контрольные точки»): генерализованный, а затем локальный («сосудистый») дефект иммунологической толерантности, ассоциирующийся с активацией широкого спектра «провоспалительных» механизмов, ведущих к гранулематозному воспалению сосудистой стенки (рис. 1). Центральный механизм сосудистого

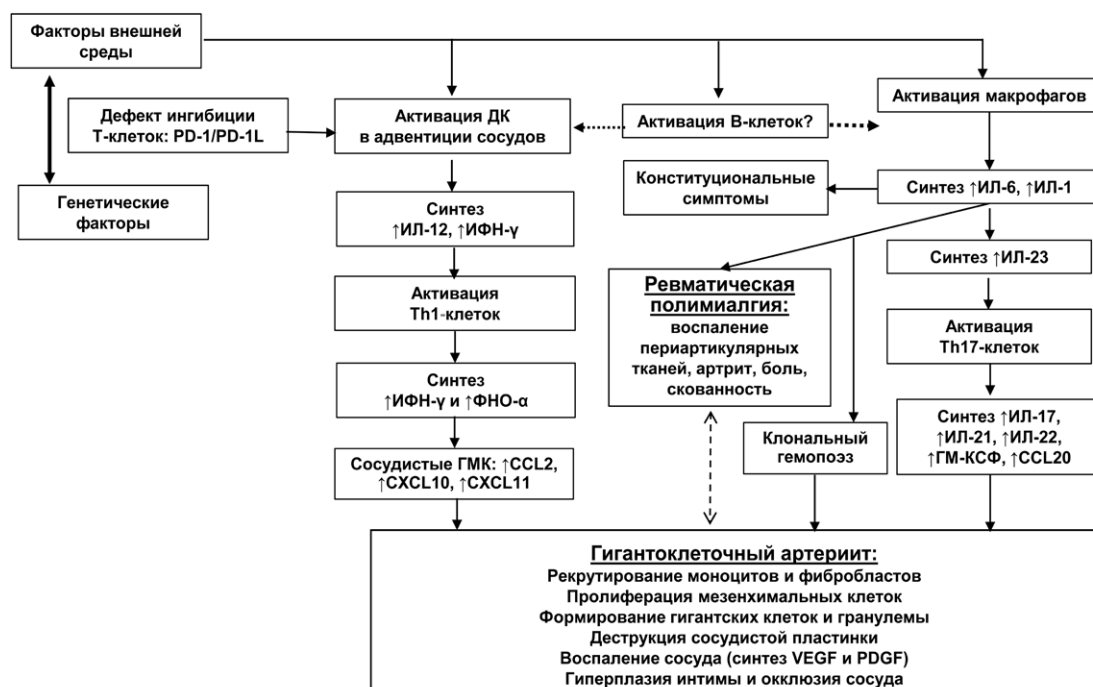


Рис. 1. Патогенез гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: PD – programmed death-ligand; ДК – дендритные клетки; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; Th – T helper; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГМК – гладкомышечные клетки; CCL – CC chemokine ligand; CXCL – CXC chemokine ligand; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor); PDGF – фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor)

повреждения определяется патологической активацией иммунных клеток ($CD4^+$, $CD8^+$, миелоидные клетки, моноциты), связанной с сигнальными путями NOTCH (универсальный механизм контроля межклеточных взаимодействий), JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) и mTOR (mammalian target of rapamycin), дефектами ингибиции Т-клеток (взаимодействие PD1/PD-1L (programmed death-ligand 1)), индукцией Th1-, Th17- и В-иммунного ответа, ведущих к гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов, обсуждается участие возрастного воспаления (inflammaging) и механического стресса. При ГКА условно выделяют два основных «цитокиновых» кластера, связанных с интерлейкином (ИЛ) 6, ИЛ-17, ИЛ-1 и ИЛ-12, интерфероном (ИФН) γ , первый из которых характеризует развитие системного воспаления, в то время как второй — активацию Th1-иммунного ответа, ассоциирующегося с развитием сосудистой патологии. В свете современных представлений о механизмах развития хронического иммунного воспаления патогенез ГКА рассматривается как дисбаланс взаимодействия Th1-клеток, Th17-клеток и регуляторных Т-клеток (Трег), составляющих основу прогрессирования иммунопатологического процесса и при других ИВРЗ [18–20]. В недавних исследованиях установлено, что развитие ГКА может быть связано с нарушением клонального гемоэза, который рассматривается как фундаментальный механизм сосудистой патологии у лиц пожилого возраста [21–23]. При этом обнаружение мутации гена *TET2* (Tet methylcytosine dioxygenase 2), играющего ключевую роль в развитии клонального гемоэза, ассоциируется с потерей зрения у пациентов с ГКА [21].

Концепция «заболеваний спектра ГКА-РПМ» нашла отражение в разработке общих рекомендаций по фармакотерапии в рамках стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target) [24, 25], хотя конкретные подходы к лечению больных с ГКА и РПМ различаются в зависимости от клинико-патогенетических характеристик каждой нозологической формы [26–34]. Глюкокортикоиды (ГК) занимают центральное место в лечении ГКА и РПМ [35], подавляют синтез «провоспалительных» цитокинов, активацию Т-клеток, моноцитов и макрофагов [36], в большей степени модулируя Th17-, чем Th1-иммунный ответ [37]. По данным эпигенетических (метилования ДНК) и метаболомных исследований $CD14^+$ -моноцитов (ключевой компонент врожденного иммунитета), при ГКА наблюдается активация воспалительного пути, связанного с ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-11, а развитие ремиссии на фоне ГК-терапии ассоциируется с подавлением экспрессии «воспалительных» генов, ассоциированных с патогенезом ГКА (*ITGA7*, *CD63*) и активацией генов-мишеней для ГК (*GKBP5*, *ETS2*, *ZBTB16*, *ADAMTS2*) [38]. Несмотря на мощное противовоспалительное действие, по данным клинических исследований, у 47–65% пациентов ГКА, получающих монотерапию ГК, развивается обострение, чаще в течение первого года терапии и при снижении дозы ГК менее 10 мг/сут. [35, 39]. При РПМ эффективность ГК в дозе <15 мг/сут. (более чем 70%-е улучшение клинических и лабораторных маркеров) позволяет стратифицировать пациентов на «ответчиков» (60%) и «не ответчиков», нуждающихся в интенсификации терапии. Примерно треть пациентов, у которых не удается снизить дозу ГК, определяются как «стероид-зависимые». По данным метаанализа, в течение 1 года, 2 лет и 5 лет ГК получали 77–89%, 51–75%

и 25–44% пациентов соответственно, а частота рецидивов на фоне снижения дозы ГК в целом составила около 40% [40, 41]. Факторами риска обострений были женский пол, наличие экстракраниальных проявлений ГКА, быстрая отмена и монотерапия ГК (особенно в первые 12 мес.) [41–45]. Серьезным ограничением терапии ГК является развитие широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [40], особенно у лиц пожилого возраста [40, 46, 47]. В целом при ГКА и РПМ обращает на себя внимание парадоксальное несоответствие между высокой эффективностью ГК в краткосрочной перспективе и нарастанием тяжести патологии, связанной с сохраняющейся воспалительной активностью и накоплением органических повреждений, индуцированных ГК, в отдаленной перспективе. Это свидетельствует о необходимости совершенствования терапии, в первую очередь в направлении оптимизации применения ГК [48, 49].

Новые возможности фармакотерапии ГКА и РПМ (как и других ИВРЗ) связаны с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе заболеваний [50, 51], а в последние годы — ингибиторов JAK [52]. Среди фармакологических «мишеней» особое внимание привлекает ИЛ-6, который функционирует как плеiotропный цитокин, регулирующий разнообразные «нормальные» и патологические биологические процессы: иммунный ответ, воспаление, иммунометаболизм, ремоделирование сосудов и др. [53, 54]. Характерным эффектом ИЛ-6 является индукция острофазового ответа: увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), гипоальбуминемия, анемия, конституциональные симптомы, характерные для ГКА и РПМ. О роли ИЛ-6 в патогенезе ГКА и РПМ свидетельствует увеличение его концентрации в сыворотках пациентов [55–60] и локальный синтез ИЛ-6 иммунными клетками, составляющими воспалительный инфильтрат сосудистой стенки, ассоциирующийся с рецидивирующим течением, развитием обострений и потребностью в усилении терапии ГК [57, 61]. При ГКА активность воспаления коррелирует с увеличением уровня Трег-клеток, синтезирующих ИЛ-17 («воспалительные» Трег), уровень которых нормализуется на фоне блокады ИЛ-6 [62]. Гиперпродукция ИЛ-6 рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов клонального гемоэза [63], характерного для ГКА. В биоптатах височных артерий, полученных от пациентов с ГКА, обнаружено увеличение «стареющих» (senescent) клеток с воспалительным фенотипом, синтезирующих ИЛ-6. Увеличение числа этих клеток коррелировало с распространенностью сосудистого воспаления и снижалось на фоне ингибиции ИЛ-6 [64]. ИЛ-6 участвует в развитии системных, метаболических и гомеостатических нарушений, которые напрямую или опосредованно могут вносить вклад в патогенез ГКА, РПМ и коморбидной патологии [65–68].

В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных в отношении как рецепторов ИЛ-6 (ИЛ-6Р), так и самого ИЛ-6 [69, 70]. К ним относятся тоцилизумаб (ТЦЗ) — гуманизированные моноклональные антитела (МАТ) к ИЛ-6Р, человеческие МАТ к ИЛ-6Р — сарилумаб (SAR; Sarilumab, Kevzara), левилимаб (БИОКАД), гуманизированные МАТ к ИЛ-6 — олокизумаб (Р-ФАРМ).

Гигантоклеточный артериит

Подавляющее большинство исследований, касающихся оценки эффективности ингибиторов ИЛ-6, посвящены применению тоцилизумаба (табл. 1).

Р.М. Villiger и соавт. [78] провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РПКИ) фазы II, в которое были включены 30 пациентов с впервые возникшим ГКА или рецидивирующим течением заболевания. Больные были рандомизированы (2:1) на две группы: ТЦЗ в дозе 8 мг/кг/мес. ($n=20$) и плацебо ($n=10$). Пациенты обеих групп получали ГК, начиная с 1 мг/кг/сут. (в пересчете на преднизолон) с последующей полной отменой, согласно протоколу исследования. Ремиссия заболевания (через 12 нед.) отмечена у 17 (85%) пациентов, получавших ТЦЗ, и у 4 (40%) пациентов в группе плацебо. Через 52 нед. в группе ТЦЗ стойкая ремиссия без ГК имела место у 17 (90%) пациентов, в группе плацебо — только у 2 (20%) ($p<0,01$), а кумулятивная доза преднизолона составила 43 мг/кг и 110 мг/кг соответственно ($p=0,0005$). Серьезные НЛР отмечены у 7 (35%) пациентов в группе ТЦЗ и у 5 (50%) в группе плацебо. После прекращения лечения ТЦЗ у половины пациентов сохранялась ремиссия, а у половины наблюдалось обострение в среднем через 6,3 мес. (2–14 мес.). Развитие обострения ассоциировалось с более молодым возрастом пациентов и наличием выраженных изменений в сосудистой стенке по данным магнитно-резонансной (МРТ) ангиографии [74].

Особый интерес представляют данные РПКИ фазы III GiACTA (Tocilizumab in Giant Cell Arteritis) [79, 80, 102], послужившие основанием для регистрации ТЦЗ для лечения ГКА. В исследование был включен 251 па-

циент (средний возраст 69 лет; 75% женщин). Пациентов в зависимости от дозы преднизолона (≤ 30 мг/сут. или >30 мг/сут.) рандомизировали (1:1:2:1) на четыре группы: короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед. в сочетании с плацебо; пролонгированный курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 52 нед. в сочетании с плацебо; короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед. в сочетании с ТЦЗ (162 мг/нед., подкожно (п/к)); короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед. в сочетании с ТЦЗ (162 мг/2 нед., п/к). Начальная доза преднизолона (в зависимости от мнения врача) варьировала от 20 до 60 мг/сут. Дозу преднизолона <20 мг/сут. назначали в «слепом» режиме. Эффективность по «первичной» конечной точке (стойкая ремиссия без ГК через 52 нед.) отмечена у 56% пациентов в группе ТЦЗ с введением 1 раз в нед., у 53% пациентов в группе ТЦЗ с введением 1 раз в 2 нед., у 14% пациентов в группе плацебо с отменой ГК через 26 нед. и у 18% пациентов в группе плацебо с отменой ГК через 52 нед. Кумулятивная доза ГК у пациентов, получавших лечение ТЦЗ в течение 1 года, была ниже, чем в группе плацебо (1862 мг против 3818 мг), а через 3 года у пациентов, получавших ТЦЗ 1 раз в нед., составила 2646 мг; у пациентов, получающих ТЦЗ 1 раз в 2 нед., — 3947 мг; более 5000 мг — в группах, получавших монотерапию ГК [103]. Лечение ТЦЗ ассоциировалось со статистически значимым улучшением показателей, характеризующих выраженность усталости и качества жизни [104]. Эффективность ТЦЗ продемонстрирована как у пациентов, впервые заболевших ГКА, так и у пациентов с рецидивирующим течением ГКА [74, 79].

Таблица 1. Результаты применения тоцилизумаба при гигантоклеточном артериите

Авторы	Тип исследования (n)	Характеристика пациентов	Эффективность
Loricera J. et al. [71]	Ретроспективное, мультицентровое, открытое ($n=22$)	Рефрактерный ГКА и/или с непереносимыми НЛР; длительность наблюдения — 9 мес. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. (монотерапия — 10 пациентов; МТ — 12 пациентов)	Ремиссия — 17/22 пациентов, улучшение — 2 пациента; снижение СОЭ, концентрации СРБ, дозы ГК
Régent A. et al. [72]	Ретроспективное, мультицентровое, открытое ($n=34$)	ГКА с непереносимыми НЛР ($n=31$), тяжелый ГКА ($n=2$), ГК-сберегающий режим ($n=1$); длительность наблюдения — 9 мес. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. (монотерапия — 16 пациентов; МТ — 18 пациентов)	Клиническое улучшение — 28/34 пациентов; снижение концентрации СРБ, дозы ГК
Samson M. et al. [73]	Ретроспективное, мультицентровое, открытое ($n=20$)	Впервые развившийся ГКА (92%); длительность наблюдения — 52 нед. ТЦЗ 8 мг/кг/мес., 4 инфузии	Ремиссия — 100% (12 нед.); у 75% доза ГК $\leq 0,1$ мг/кг (26 нед.); безлекарственная ремиссия — 45% (52 нед.). Обострение ($n=10$); предикторы: аортит ($p=0,048$), СРБ >70 мг/л ($p=0,036$), Hb ≤ 10 г/% ($p=0,015$)
Adler S. et al. [74]	Открытое; пациенты, получавшие ТЦЗ в РПКИ ($n=17$)	ГКА без обострений При обострении — назначение ТЦЗ	Длительная ремиссия $>50\%$ пациентов; обострение — 8 пациентов
Nannini C. et al. [75]	Одноцентровое, проспективное, открытое ($n=15$)	Впервые развившийся ГКА ($n=11$); длительность наблюдения — 18 мес. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. (в/в) ($n=9$) или 162 мг/нед. (п/к) ($n=6$) + ГК (снижение дозы в течение 10 мес., отмена — 12 мес.)	Стойкая ремиссия — 100%; ремиссия после отмены ТЦЗ — 66,7%; обострение после отмены ТЦЗ — 5 пациентов; при возобновлении лечения ТЦЗ — ремиссия
Calderón-Goercke M. et al. [76]	Мультицентровое, ретроспективное ($n=134$)	Рефрактерный ГКА (100%) ТЦЗ 8 мг/кг/мес. ($n=106$) или п/к 162 мг/нед. ($n=28$) + ГК	Клиническая ремиссия — 55,6% (6 мес.), 70,4% (12 мес.), 69,2% (18 мес.), 90% (24 мес.)
Amsler J. et al. [77]	Наблюдательное, одноцентровое ($n=186$)	Рефрактерный ГКА ТЦЗ 8 мг/кг/мес. или п/к 162 мг/нед. + ГК	Оценка потери зрения

Авторы	Тип исследования (n)	Характеристика пациентов	Эффективность
Villiger P.M. et al. [78]	РПКИ фазы II, одноцентровое (n=30; 20 – ТЦЗ; 10 – ПЛ)	Впервые развившийся ГКА (80% в группе ТЦЗ, 70% в группе ПЛ); длительность наблюдения – 52 нед. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. + ГК vs ПЛ + ГК)	Полная ремиссия (12 нед.): 85% – ТЦЗ, 40% – ПЛ (p=0,03). Полная ремиссия (52 нед.): 85% – ТЦЗ, 20% – ПЛ (p=0,001). Снижение времени до отмены ГК и кумулятивной дозы ГК в группе ТЦЗ по сравнению с ПЛ
Stone J.H. et al. [79] Tuckwell K. et al. [80]	РПКИ фазы III, мультицентровое (GiACTA) (252 – ТЦЗ; 101 – ПЛ)	Впервые развившийся ГКА (47% в группе ТЦЗ, 46% в группе ПЛ); длительность наблюдения 52 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. или 162 мг/2 нед. + ГК	Полная ремиссия без ГК в группе ТЦЗ выше, чем в группе ПЛ (p<0,001)
Unizony S. et al. [81]	Проспективное, одноцентровое (n=30)	Впервые развившийся ГКА; длительность наблюдения 52 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК (2 мес.) ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК (8 нед., начальная доза 20–60 мг)	Ремиссия – 100% (4 нед.). У 23 (77%) пациентов – ремиссия без ГК (52 нед.); у 7 (23%) – обострение; потери зрения не наблюдались
Clément J. et al. [82]	Ретроспективное, мультицентровое (n=43)	Тяжелый стероид-зависимый ГКА (74%); длительность наблюдения в среднем 511 дней ТЦЗ (различные пути введения)	Снижение кумулятивной дозы ГК (после назначения ТЦЗ 2,1 г/год. до назначения ГК 9,4 г/год); после отмены ГКА – обострение у 18 (62%) пациентов, ассоциирующееся с назначением ТЦЗ через >6 мес. после начала заболевания (p=0,005); отсутствие признаков ишемии (p=0,006); частота обострений >0,8 в год (p=0,03); доза ГК >5 мг/сут. на момент назначения ТЦЗ (p=0,03)
Matza M.A. et al. [83]	Ретроспективное, одноцентровое (n=65)	ГКА; длительность наблюдения – 3,1 (1,6) года ТЦЗ (различные пути введения)	На фоне отмены ТЦЗ (ремиссия или НЛР) частота обострений составляет 40% (18 мес.)
Loricera J. et al. [84]	Наблюдательное, многоцентровое (n=471)	ГКА ТЦЗ (различные пути введения)	Лечение ТЦЗ снижает риск развития офтальмологических осложнений
Unizony S. et al. [85]	Ретроспективное, одноцентровое (n=60)	ГКА; длительность наблюдения – 0,5 (0,3–1,4) года ТЦЗ (различные пути введения)	Снижение частоты обострений (p=0,0003), частоты офтальмологических нарушений, потребности в ГК
Harigai M. et al. [86]	Наблюдательное, многоцентровое (РПКИ фазы IV) (n=117)	ГКА; длительность наблюдения – 52 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК	Ремиссия без обострений – 85% (в течение 52 нед.); доза ГК <10 мг/сут. – 94,2% пациентов. Развитие усталости, головные боли, боли в шее, отсутствие васкулита крупных сосудов ассоциировались с риском обострений
Muratore F. et al. [87]	Проспективное, наблюдательное (TORAZIO) (n=18)	ГКА с поражением крупных артерий; длительность наблюдения – 52 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК (500 мг в/в в течение 3 дней)	Ремиссия без обострений – 56% (24 нед.), 47% (52 нед.); снижение PETVAS через 24 нед. (p=0,001) и 52 нед. (p=0,002)
Quinn K.A. et al. [88]	Проспективное, наблюдательное (n=35)	ГКА, длительность наблюдения – 24 нед. ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК	Снижение PETVAS (p<0,01)
Samec M.J. et al. [89]	Ретроспективное, одноцентровое (n=144)	ГКА; длительность наблюдения – 2,3 года ТЦЗ п/к 162 мг/нед. + ГК	Снижение частоты обострений в 3 раза (p<0,001); увеличение частоты обострений после отмены ТЦЗ
Christ L. et al. [90]	Проспективное, одноцентровое (GUSTO) (n=18)	Впервые заболевшие ГКА; длительность наблюдения – 52 нед. ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в и 162 мг/нед. п/к + ГК (500 мг в/в в течение 3 дней)	Ремиссия у 14 (78%) пациентов через 24 нед.; у 13 (72%) – обострения в течение 52 нед.; отсутствие эффекта – у 3 пациентов; у 2 пациентов – НЛР, приведшие к отмене ТЦЗ
Tomelleri A. et al. [91]	Проспективное, одноцентровое (n=23)	ГКА; длительность наблюдения – 2 года ТЦЗ 162 мг/нед. п/к	Клиническое обострение на фоне ТЦЗ (17%), после отмены ТЦЗ (26%); отмена ГК (100%), отсутствие воспаления сосудов по данным ПЭТ-КТ
Saito S. et al. [92]	Проспективное (n=8)	ГКА крупных артерий Монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в	Полная/частичная ремиссия через 24 нед. (75%), 52 нед. (66%); сохранение ремиссии после отмены ТЦЗ – у 5 пациентов
Calderon-Goercke S. et al. [93] (TCZMONO vs TCZCOMBO)	Многоцентровое, проспективное (n=134)	Рефрактерный ГКА Монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в (n=82) против МТ, АЗА, ЛЕФ (n=48)	Сходная положительная динамика в сравниваемых группах (длительная ремиссия чаще в TCZCOMBO)

Авторы	Тип исследования (n)	Характеристика пациентов	Эффективность
Seitz L. et al. [94]	Открытое, наблюдательное (n=18)	ГКА; длительность наблюдения – 52 нед. Монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в или 162 мг/нед. п/к в сочетании с ГК 500 мг. в/в в течение 3 дней	В/в ГК – быстрое, транзиторное уменьшение ТИМ ТЦЗ – медленное стойкое уменьшение ИМТ (52 нед.)
Grazzini S. et al. [95]	Проспективное (n=20)	ТЦЗ (различные пути введения); группа сравнения – МТ (n=9)	Частота клинической и УЗИ-ремиссии выше на фоне ТЦЗ, чем на фоне МТ
Calderón-Goercke M. et al. [96]	Наблюдательное, ретроспективное, открытое (n=471)	ТЦЗ (различные пути введения)	Оптимизация лечения ТЦЗ после достижения ремиссии: в группе пациентов с оптимизацией дозы ТЦЗ (снижение с 8 до 4 мг/кг и с 162 мг/нед. до 162 мг/2 нед.) частота ремиссии – 78,2% и 84,2% (p=0,29), обострений – 5,6% и 10,4% (p=0,177) соответственно. Частота тяжелых инфекций выше (12,9%) в группе без оптимизации, чем с оптимизацией (6,6%) терапии (p=0,009)
Izuma K. et al. [97]	Ретроспективное (n=227)	ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в	Частота отмена ГК (88%) выше на фоне ТЦЗ (88%), чем на фоне ГК (18,8%) (p<0,0001)
Sánchez-Bilbao L. et al. [98]	Многоцентровое, наблюдательное (n=471)	ТЦЗ 8 мг/кг/мес. в/в (n=238) или 162 мг/нед. п/к (n=233)	Частота развития ремиссии (около 60% – через 24 мес.) и возможность снижения ГК не зависели от пути введения ТЦЗ
Sánchez-Bilbao L. et al. [99]	Многоцентровое, наблюдательное (n=312)	ТЦЗ (различные пути введения)	Частота развития стойкой ремиссии при краниальном ГКА, экстракраниальном ГКА и «смешанном» ГКА – 77%, 57% и 65% (12 мес.), 76%, 63% и 36% (18 мес.), 64%, 65% и 67% (24 мес.) соответственно
Бекетова Т.В. и соавт. [100]	Проспективное (n=22)	ТЦЗ 2,3–8 мг/кг/мес. в/в	Ремиссия, в том числе на фоне монотерапии ТЦЗ, у всех пациентов; на фоне отмены ГК – у 6 пациентов, уменьшение дозы ГК – у 5 пациентов
Schmidt W.A. et al. [101]	Многоцентровое РПКИ (n=161)	Сирукумаб (разные дозы)	Частота обострений (2–52 нед.) на фоне сирукумаба (18,4–30,8%) ниже, чем на фоне плацебо (37,0–40,0%)

Примечание: ГКА – гигантоклеточный артериит; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; ТЦЗ – тоцилизумаб; МТ – метотрексат; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; Hb – гемоглобин; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; в/в – внутривенно; п/к – подкожно; ПЛ – плацебо; GiACTA – GCA Actemra; TOPAZIO – Treatment of giant cell arteritis Patients with ultra-short glucocorticoid And tocilizumab: the role of Imaging in a retrospective Observational study; PETVAS – PET (Positron emission tomography) vascular activity score; GUSTO – GCA treatment with Ultra-short Glucocorticoid and Tocilizumab; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография; TCZMONO – tocilizumab monotherapy; TCZCOMBO – tocilizumab combined therapy; АЗА – азатиоприн; ЛЕФ – лефлуномид; ТИМ – толщина «интима – медиа»; ИМТ – индекс массы тела

Данные post hoc анализа свидетельствуют об эффективности ТЦЗ у пациентов с различными фенотипами ГК (только поражение краниальных сосудов с симптомами РПМ или с теми и другими) [105]. Через 52 нед. частота ремиссии в группе РПМ, получивших ТЦЗ, составила 45,2% против 19% в группе плацебо (p=0,0446), при поражении только краниальных артерий – 60,3% против 19,4% соответственно (p=0,0001), РПМ в сочетании с поражением краниальных артерий – 55,0% против 11,4% соответственно (p<0,0001). Частота обострений была ниже в группах ТЦЗ, чем в группе плацебо: только РПМ – 41,9% против 65,1%; в группе с поражением краниальных артерий – 20,7% против 47,2% соответственно, РПМ в сочетании с поражением краниальных артерий – 31,7% против 81,8% соответственно. Это соответствует материалам клинических исследований, свидетельствующих об эффективности ТЦЗ при РПМ, которые будут рассмотрены ниже.

Данные, касающиеся влияния терапии ТЦЗ на риск потери зрения при ГКА, немногочисленны. Потребность в назначении высоких доз ГК (внутривенно (в/в)) в течение 6 нед. являлась критерием исключения в РПКИ GiACTA (GCA Actemra). Только у 1 пациента, получавшего ТЦЗ в дозе 162 мг/2 нед., развилась передняя ишемическая оптическая нейропатия, успешно контролирующаяся ГК. При ретроспективном анализе 471 пациента с ГКА, получавших ТЦЗ (в/в или п/к), у 26% наблюдались офтальмологические нарушения, включая стойкую (60 пациентов) и временную (17 пациентов) потерю зрения [84].

По данным S. Castañeda и соавт. [106], наблюдавших 471 пациента с ГКА, получавших лечение ТЦЗ, новых эпизодов потери зрения после инициации терапии не наблюдалось. J. Amsler и соавт. [77] отметили развитие слепоты вскоре после начала терапии ТЦЗ и ГК только у 2 (1,1%) из 186 пациентов. По данным клинических наблюдений, терапия ТЦЗ (в сочетании с коротким курсом ГК) эффективна у пациентов с офтальмологическими нарушениями [107–109]. При этом с учетом данных о фармакокинетике ТЦЗ в/в (пиковая концентрации через 6 ч) введение препарата более предпочтительно, чем п/к (пиковая концентрации через 72 ч). При назначении ТЦЗ у пациентов с офтальмологическими симптомами рекомендуется медленное снижение дозы ГК.

Неясен вопрос о длительности терапии ТЦЗ при ГКА. Анализ данных РПКИ фазы II показал, что отмена ТЦЗ после достижения ремиссии (52 нед.) привела к развитию обострения у 47% пациентов (в среднем в течение 6 мес.), чаще у лиц более молодого возраста [74]. По данным открытой фазы (104 нед.) РПКИ GiACTA, после отмены ГК и ТЦЗ ремиссия сохранялась у 29–42% пациентов [103]. Повторное назначение ТЦЗ ассоциировалось с быстрым восстановлением состояния ремиссии в группах пациентов, получавших только ТЦЗ (в течении 15 дней), ТЦЗ в сочетании с ГК (в течении 16 дней) и монотерапию ГК (в течении 56 дней).

Поскольку даже относительно короткий курс терапии ГК (в пределах 6 мес.) может приводить к развитию тяжелых НЛР, исследования, направленные

на оптимизацию терапии ГК в краткосрочной перспективе, представляют особый интерес. S. Unizony и соавт. [81] исследовали эффективность ТЦЗ в сочетании с коротким (8 нед.) курсом ГК у пациентов, впервые заболевших ГКА. Через 4 нед. у всех пациентов развилась ремиссия, сохранявшаяся на монотерапии ТЦЗ в течение 52 нед., но у 23% пациентов развилось обострение (в среднем в течение 15,2 нед.).

В исследовании TOPAZIO (Treatment of giant cell arteritis Patients with ultra-short glucocorticoid And tocilizumab: the role of Imaging in a retrospective Observational study) [87] было установлено, что ультракороткий курс ГК (500 мг, в/в, в течение 3 дней) в сочетании с последующей монотерапией ТЦЗ позволяет достигнуть стойкой ремиссии у 56% пациентов через 24 нед. и у 47% пациентов через 52 нед. Представляют интерес данные исследования GUSTO (GCA treatment with Ultra-short Glucocorticoid and Tocilizumab) [90], в процессе которого пациенты с ГКА получали ультракороткий курс ГК (500 мг, в/в, в течение 3 дней) в комбинации с ТЦЗ (в начале в/в, затем — п/к) без поддерживающей терапии ГК. У 13 из 18 пациентов отмечено сохранение ремиссии в течение 52 нед., а у 12 — в течение 104 нед. Однако только 25% достигли ремиссии в течение первых 30 дней. Кроме того, у 3 пациентов эффект отсутствовал, а у одного развилась ишемическая оптическая нейропатия.

Предварительные результаты, полученные при использовании УЗИ и ПЭТ-КТ, свидетельствуют о том, что лечение ТЦЗ приводит к определенной регрессии признаков сосудистой патологии [110]. По данным ПЭТ-КТ, уменьшение активности воспаления было более выражено на фоне терапии ТЦЗ и МТ, чем на фоне ГК, и развивалось быстрее, чем при использовании других иммуносупрессивных препаратов, несмотря на более быструю отмену ГК в группе ТЦЗ [88, 111]. В исследовании TOPAZIO при ГКА на фоне монотерапии ТЦЗ наблюдалось статистически значимое снижение значений индекса PETVAS (PET Vascular Activity Score) через 24 нед. ($p=0,001$) и 52 нед. ($p=0,001$) [87]. Не отмечено развития дилатации аорты, но у 4 пациентов (с предсуществующей дилатацией аорты) отмечено увеличение ее диаметра (≥ 5 мм). После отмены ТЦЗ наблюдалось нарастание ПЭТ-активности, ассоциирующееся с развитием клинического обострения. Хотя по данным ПЭТ-КТ лечение ТЦЗ пациентов с ГКА с поражением крупных сосудов приводило к уменьшению признаков воспаления (через 11 мес. терапии), полная нормализация отмечена менее чем у трети пациентов [112]. Анализ данных МРТ-ангиографии (РПКИ фазы II) показал, что на фоне лечения ТЦЗ, несмотря на достижение полной клинической и лабораторной ремиссии, выявляются стойкие сосудистые нарушения [113]. По данным А.К. Hemming и соавт. [114], у пациентов с ГКА динамика ПЭТ-КТ и МРТ не позволяет прогнозировать риск обострений после отмены терапии. Таким образом прогностическое значение персистирующих сосудистых нарушений, выявляемых с использованием ПЭТ-КТ, несмотря на клиническое улучшение на фоне лечения ТЦЗ, требует дальнейших исследований.

По данным РПКИ, частота НЛР на фоне лечения ТЦЗ не отличается от таковой при использовании плацебо [78, 79]; частота инфекционных осложнений составила 4–7%, а в группе контроля (монотерапия ГК) — 4–12%. Нейтропения отмечена у 4–5% пациентов, а увеличение

печеночных ферментов — у 2% пациентов. Развитие НЛР не зависело от длительности терапии [96]. Не отмечено увеличения частоты развития перфорации желудочно-кишечного тракта, в большей степени связанной с наличием дивертикулита в анамнезе и приемом высоких доз ГК [115].

Несмотря на высокую эффективность ТЦЗ при ГКА, треть пациентов резистентны к терапии [79]. Предварительные данные свидетельствуют о связи между недостаточной эффективностью терапии ТЦЗ, низкой начальной дозой ГК, наличием аортита, высоким уровнем СРБ (>70 мг/л) и снижением гемоглобина (≤ 10 г/%), выраженным нарушением качества жизни пациентов [116]. По данным многоцентрового ретроспективного исследования, включавшего 134 пациентов с рефрактерным ГКА, в которое вошли пациенты пожилого возраста с большой длительностью заболевания и высокой лабораторной активностью, эффективность терапии ТЦЗ не зависела от пути введения (в/в или п/к), предшествующей терапии иммуносупрессивными препаратами (73,1%), комбинации ТЦЗ с иммуносупрессивными препаратами, в первую очередь с метотрексатом (38,8%), и дозой ГК [93]. Частота ремиссии составила 55,5%, 70,4%, 69,2% и 90% через 6, 12, 18 и 24 мес. соответственно. Клинический эффект развивался быстро, у 93,4% пациентов — в течение первого месяца терапии. Однако частота инфекционных осложнений (11,9%; 10,6/100 пациентов-годы) была выше, чем в РПКИ, особенно у пациентов, получавших высокие дозы ГК в первые 3 месяца комбинированной терапии с ТЦЗ ($p=0,003$).

В наше проспективное исследование были включены 22 пациента (21 женщина; средний возраст $72,8 \pm 6,5$ года) с ГКА ($n=6$), РПМ ($n=13$) или сочетанием ГКА и РПМ ($n=3$) [100]. Средняя продолжительность заболевания составила 3,5 (0,5–19) мес. У всех больных имелись признаки активности заболевания (концентрация СРБ — $30,3 \pm 32,7$ мг/л) и тяжелые сопутствующие заболевания (у 13 пациентов — три и более). ТЦЗ вводили внутривенно в дозе 2,3–8,8 мг/кг с интервалом 4 нед. в течение 4,5 (2–11) мес. 11 пациентов получали преднизолон в дозе 20 (10–70) мг/сут. У всех пациентов отмечен полный клинический ответ с достижением ремиссии, в том числе на фоне монотерапии ТЦЗ. Преднизолон был отменен у 6 из 11 больных, в то время как у остальных его дозу уменьшили до 2,5 (2,5–10) мг/сут. В одном случае после отмены ТЦЗ развился рецидив ГКА, однако возобновление терапии препаратом (4 мг/кг) позволило вновь достичь ремиссии. У одного пациента наблюдался локтевой бурсит через 1 месяц после отмены ТЦЗ, а один пациент умер от острого инфаркта миокарда через 12 мес. после прекращения лечения ТЦЗ. В одном случае диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

По данным метаанализа (Cochrane) [117], в который было включено результаты двух РПКИ [78, 79] ($n=281$), применение ТЦЗ является эффективным и безопасным методом лечения ГКА (впервые возникшего и рецидивирующего). По сравнению с монотерапией ГК применение ТЦЗ имеет преимущества в отношении числа пациентов, достигших частичной и стойкой ремиссии, длительности «безрецидивного» периода, более низкой кумулятивной дозы ГК.

Привлекают внимание данные, касающиеся метаболических эффектов ТЦЗ при ГКА [118]. Суб-анализ данных РПКИ GiACTA свидетельствует о том, что лечение ТЦЗ

в комбинации с ГК ассоциировалось со снижением уровня HbA1c (hemoglobin A1c) на 50% ($p<0,01$), по сравнению с группой контроля, получавшей монотерапию ГК (10%; $p<0,01$). В группе ТЦЗ/ГК отмечен более низкий уровень HbA1c как у пациентов без сахарного диабета 2-го типа (СД2) ($p<0,01$), так и у пациентов с СД2 ($p=0,023$). В группе ТЦЗ/ГК отмечена нормализация диабетического статуса (42,5%) по сравнению с группой контроля (12,5% у пациентов). Доза ГК ассоциировалась с уровнем HbA1c у пациентов с СД2 ($p<0,01$) и без СД2 ($p<0,01$). Таким образом, лечение ТЦЗ приводит к выраженному снижению концентрации HbA1c независимо от применения ГК, что может быть связано с сочетанием гликемических и негликемических эффектов ТЦЗ [119].

РПКИ фазы III, в котором планировалось изучить эффективность сарилумаба при ГКА, было преждевременно завершено из-за пандемии COVID-19 [120]. Вместо запланированных 360 пациентов в исследование было включено только 83 пациента. Число пациентов, которым удалось снизить дозу или отменить ГК в сроки между 12 и 52 нед., в группах, получавших САР и плацебо, не различалось.

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности при ГКА МАТ к ИЛ-6 (сирукимаб) [101], но исследование было преждевременно прекращено из-за завершения программы исследований этого препарата в ревматологии.

Ревматическая полимиалгия

Эффективность ТЦЗ [121–131] и САР [131, 132] при РПМ продемонстрирована в серии открытых проспективных исследований, РПКИ и подтверждена в систематических обзорах [133, 134] (табл. 2).

В целом полученные результаты свидетельствуют о быстром (в течение 1–3 мес.) клинико-лабораторном эффекте терапии ТЦЗ в комбинации с ГК, проявляющемся в снижении активности РПМ, возможности уменьшить дозу ГК и сохранении ремиссии после отмены ТЦЗ. Так, по данным проспективного исследования (фаза IIА), в которое были включены пациенты с впервые диагностированной РПМ, ранее принимавшие ГК в течение не более 1 мес., у 9 пациентов (1 пациентка досрочно выбыла из исследования) наблюдалось развитие ремиссии, несмотря на отмену ГК

Таблица 2. Результаты применения тоцилизумаба и сарилумаба при ревматической полимиалгии

Авторы	Тип исследования	Характеристика пациентов	Эффективность
Lally L. et al. [122]	Одноцентровое, открытое	РПМ ($n=10$); длительность наблюдения – 15 мес. ТЦЗ (8 мг/кг/мес.) в течение 12 мес.	Отмена ГК у всех пациентов через 6 мес.; кумулятивная доза ГК (1085 мг); средняя продолжительность лечения – 3,9 мес.
Izumi K. et al. [124]	Наблюдательное	РПМ ($n=13$), тяжелое течение, прием МТ ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	Значительное улучшение утренней скованности, болей, общего состояния, снижение дозы ГК ($p<0,05$)
Mori S., Koga Y. [125]	Проспективное, наблюдательное	РПМ ($n=9$, ГК-резистентные) ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	Ремиссия (2–3 мес.) ($n=8$)
Devauchelle-Pensec V. et al. [126]	Проспективное, открытое	РПМ без ГК ($n=20$), РПМ-ИА >10 ТЦЗ 8 мг/кг/мес.; низкие дозы ГК – через 12 нед	РПМ-ИА <10 у всех пациентов; улучшение ПЭТ-КТ
Izumi K. et al. [97]	Ретроспективное	РПМ (группа ТЦЗ; $n=15$) ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	Отмена ГК в группе ТЦЗ (80%) выше, чем в группах МТ (28,3%) и ГК (18,8%) ($p<0,0001$)
Bonelli M. et al. [127]	РПКИ фазы II/III	Впервые развившаяся РПМ ($n=36$) ТЦЗ 162 мг/нед.	Ремиссия без ГК (16 нед.): ТЦЗ (63,2%), плацебо (11,8%) ($p=0,002$); время до первого обострения – 130 против 82 дней соответственно ($p=0,007$); кумулятивная доза ГК (721 мг против 935 мг соответственно) ($p=0,003$)
Devauchelle-Pensec V. et al. [128]	РПКИ	РПМ ($n=101$) ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	РПМ-ИА <10 (24 нед.): ТЦЗ (67,3%), плацебо (31,3%) ($p<0,001$); среднее значение РПМ-ИА ($p<0,001$); число пациентов без терапии ГК ($p<0,001$)
Chino K. et al. [129]	Проспективное, одноцентровое, открытое	РПМ ($n=13$) Монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	Ремиссия: 12 нед. – 4 (31%) пациента, 52 нед. – 9 пациентов; прерывание лечения – 4 пациента (2 – НЛР; 2 – неэффективность терапии). Безлекарственная ремиссия (2 года) – 7 из 9 пациентов
Assaraf M. et al. [130]	Многоцентровое, проспективное	РПМ ($n=53$) ТЦЗ 8 мг/кг/мес.	ГК <5 мг/сут.: 6 мес. – 77%, 12 мес. – 87%; без ГК: 6 мес. – 22,5%, 12 мес. – 58,3%
Spiers R.F. et al. [132]	РПКИ фазы III (SAPHYR)	РПМ ($n=118$) САР 200 мг/нед.	Стойкая ремиссия (52 нед.): САР – 28%, плацебо – 10% ($p=0,02$); кумулятивная доза ГК: САР – 777 мг против плацебо – 2044 мг ($p<0,001$)

Примечание: РПМ – ревматическая полимиалгия; ТЦЗ – тоцилизумаб; ГК – глюкокортикоиды; РПМ-ИА – индекс активности ревматической полимиалгии; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография; МТ – метотрексат; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; САР – сарилумаб

(в течение 4 мес.), которая сохранялась на протяжении 15 мес. после завершения терапии ТЦЗ [122]. В другое проспективное открытое испытание были включены 20 больных с ранней РПМ (≤ 1 года), не принимавших ГК и имевших высокую воспалительную активность (индекс активности РМП (РПМ-ИА) > 10) [128]. Больным было проведено 3 инфузии ТЦЗ (8 мг/кг/мес.) без ГК, а в течение следующих 12 нед. инициировано лечение преднизолоном (0,15 мг/кг/сут. при РПМ-ИА < 10 или 0,3 мг/кг/сут. при РПМ-ИА ≥ 10). Среднее значение РПМ-ИА через 12 и 24 нед. статистически значимо снизилось до 4,50 и 0,95 соответственно ($p < 0,001$). По данным М. Bonelli и соавт. [127], средняя кумулятивная доза ГК в группе ТЦЗ была ниже, чем в группе плацебо, и составила через 24 нед. 781 мг и 1290 мг соответственно. По данным другого исследования, у пациентов с РПМ с исходным уровнем СРБ < 5 мг% отмена ГК имела место у 83,3%, а при СРБ > 5 мг% — у 77,9% пациентов [97]. В группе ТЦЗ кумулятивная доза ГК (1862 мг) была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (3671,5 мг) [103]. У пациентов с РПМ, получавших ТЦЗ, снижение дозы ГК не сопровождалось развитием обострений [130] и ассоциировалось с более высокой частотой ремиссии в отсутствие приема ГК (63,2%), чем в группе плацебо (11,8%) (отношение шансов — 12,9; 95%-й доверительный интервал: 2,2–73,6) [128]. Предполагаемое время до первого обострения в группе ТЦЗ составило $130 (\pm 13)$ дней, а в группе плацебо — $82 (\pm 11)$ дней ($p = 0,007$). У пациентов с ГКА и РПМ на фоне ТЦЗ ≥ 1 обострение имело место в 41,9% случаев, а в группе плацебо — в 57,1% [105]. Время до развития первого обострения было больше на фоне ТЦЗ, чем на фоне плацебо. По данным ретроспективного анализа пациентов с РПМ, получавших на фоне ГК ингибиторы ИЛ-6 (ТЦЗ или САР) или стандартную иммуносупрессивную терапию в качестве «третьей» линии (по 409 пациентов в каждой группе) и «второй» линии (по 251 пациенту в каждой группе), лечение ингибиторами ИЛ-6 сопровождалось достоверным стероид-сберегающим эффектом (отмена или более низкая поддерживающая доза ГК) и сокращением времени до полной отмены ГК ($p = 0,029$) [131]. Полная отмена ГК имела место у 45% пациентов, получавших ингибиторы ИЛ-6, и у 30,1% пациентов, находившихся на стандартной иммуносупрессивной терапии, в том числе у 49,6% и 34,7% пациентов «третьей» линии и у 55,4% и у 39,4% пациентов «второй» линии терапии.

Представляют интерес данные РПКИ фазы III (SAPHYR), посвященной оценке эффективности сариумаба при резистентной РПМ [132, 135]. В исследование было включено 118 пациентов, рандомизированных 1:1, получавших САР (200 мг 2 раза в мес.; $n = 60$) или плацебо ($n = 58$) в течение 52 нед. В конце исследования стойкая ремиссия имела место у 28% пациентов группы САР и у 10% пациентов группы плацебо ($p = 0,02$); кумулятивная доза ГК составила в сравниваемых группах 777 мг и 2024 мг соответственно ($p < 0,001$). У пациентов, получавших САР, вероятность обострения после достижения ремиссии была на 44% ниже, чем в группе плацебо ($p = 0,0158$). Лечение САР ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой индекса активности РПМ, чем в контроле ($p = 0,0002$). Частота НЛР в группе САР была выше, чем в группе плацебо (94,9% против 84,5% соответственно), в том числе нейтропении (15% против 0%), артралгий (15% против 5%), диареи (12% против 2%), тяжелых НЛР (20,7% против 13,6%), прерывания лечения из-за НЛР (12% против 7%).

Обсуждение

Анализ результатов применения ТЦЗ (в меньшей степени — САР) при ГКА и РПМ позволяет сделать следующие основные выводы:

- ТЦЗ в комбинации с ГК превосходит по эффективности (достижение клинической ремиссии) монотерапию ГК при большинстве субтипов ГКА (впервые развившийся, рецидивирующий, краниальный и ассоциирующийся с РПМ) и РПМ, позволяет существенно снизить кумулятивную дозу ГК.

- Показанием для назначения ТЦЗ при ГКА может быть развитие субклинического РПМ, ассоциирующегося с риском обострений и резистентностью в монотерапии ГК [136].

- Влияние терапии ТЦЗ на прогрессирование поражения крупных сосудов и риска офтальмологических проявлений требует дальнейших исследований.

- Назначение ТЦЗ и мониторинг терапии целесообразно проводить с учетом рекомендаций EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [137].

- Поскольку, согласно существующим рекомендациям, показания для назначения ТЦЗ при ГКА/РПМ ограничены риском тяжелых НЛР, связанных с терапией ГК, или агрессивным течением заболевания, не контролируемым ГК, метотрексатом и другими иммуносупрессивными препаратами [26–34], они нуждаются в совершенствовании.

Предварительный алгоритм фармакотерапии ГКА и РПМ с использованием ТЦЗ представлен на рисунке 2.

Однако остается ряд нерешенных проблем, касающихся практических аспектов фармакотерапии ГКА и РПМ, которые требуют дополнительных исследований и специального обсуждения. Рассмотрим некоторые из них.

Оптимизация ГК-терапии ИВРЗ в отношении применения минимальных поддерживающих доз или даже терапии «без ГК» рассматривается как важное направление клинических исследований в ревматологии [138, 139]. При ГКА, несмотря на достоверный стероид-сберегающий эффект ТЦЗ, развитие обострения чаще имело место у пациентов, у которых стартовая доза ГК была меньше 30 мг/сут. [116]. Учитывая многообразие патогенетических механизмов ГКА, «монотаргетная» терапия ингибиторами ИЛ-6 может недостаточно эффективно контролировать прогрессирование иммунопатологического процесса при определенных субтипах заболевания, что соответствует результатам применения ингибиторов ИЛ-6 при других иммуновоспалительных заболеваниях. Следует принимать во внимание опыт комбинированной терапии ТЦЗ и ГК при ревматоидном артрите (РА). По данным РПКИ SEMIRA (Steroid Elimination In Rheumatoid Arthritis), у пациентов с РА, достигших низкой активности, прием низкой дозы ГК в комбинации с ТЦЗ позволяет более эффективно контролировать течение заболевания, чем монотерапии ТЦЗ, хотя у многих пациентов состояние ремиссии сохраняется на фоне монотерапии ингибиторами ИЛ-6 [140]. В РПКИ GLORIA (Glucocorticoid Low-dose in Rheumatoid Arthritis) показано, что у пациентов с РА (старше 65 лет) длительный прием низких доз ГК (5 мг преднизолона в сутки) положительно влияет на отдаленный прогноз, позволяет замедлить прогрессирование деформации суставов и характеризуется очень низкой частотой НЛР [141]. Наконец, у пациентов с COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом эффективность

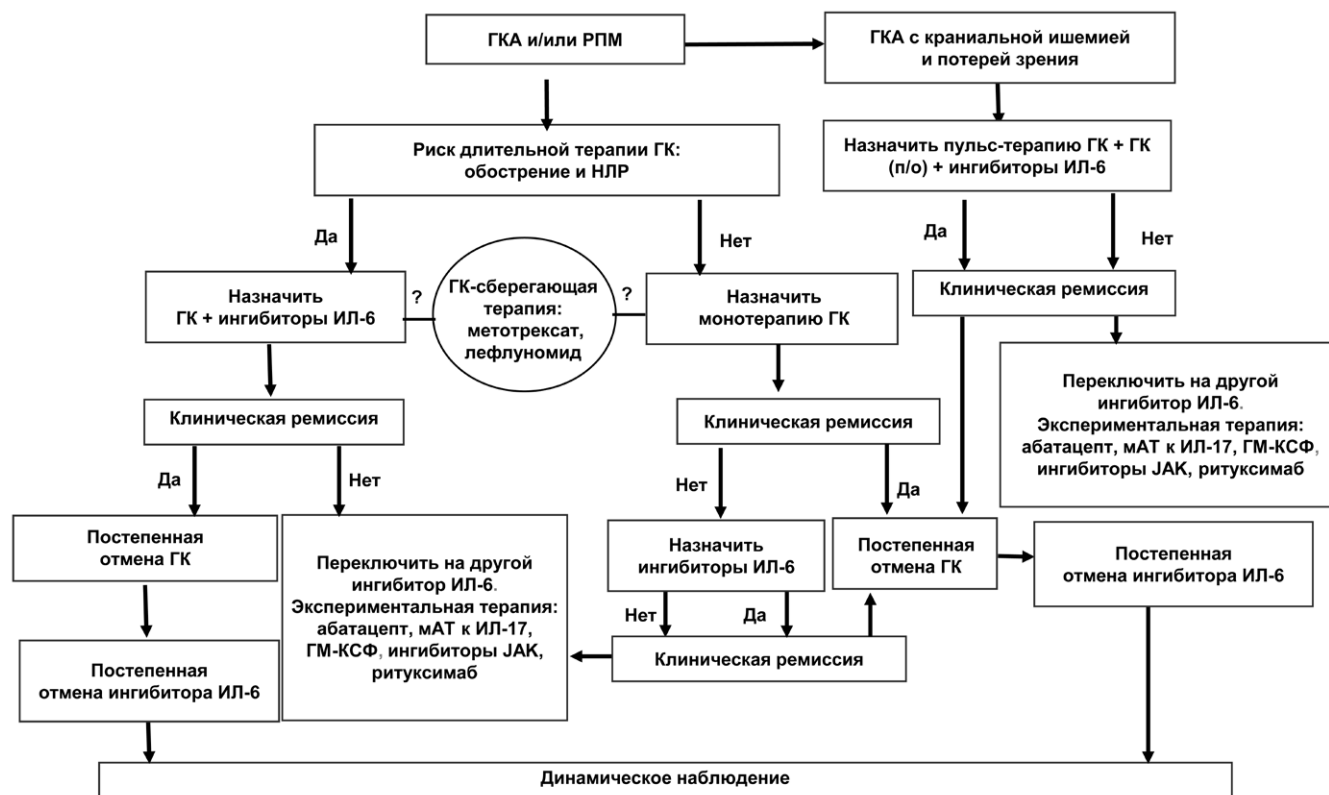


Рис. 2. Алгоритм лечения гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: ГКА – гигантоклеточный артериит; РПМ – ревматическая полимиалгия; ГК – глюкокортикоиды; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; п/о – перорально; ИЛ – интерлейкин; МАТ – моноклональные антитела; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; JAK – Янус-киназа (Janus kinase)

комбинированной терапии ГК и ингибиторами ИЛ-6 выше, чем эффективность монотерапии ингибиторами ИЛ-6 [142]. Таким образом, при ГКА и РПМ речь может идти не об отказе от применения ГК, а об оптимизации применения ГК в направлении низкой поддерживающей дозы. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что при системной красной волчанке (СКВ) низкая эффективность терапии ГК ассоциируется с гиперэкспрессией генов ИФН типа I, которому придают важное значение в иммунопатогенезе заболевания [143]. В связи с этим особый интерес представляют данные о системной и локальной (клетки аорты, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки) гиперпродукции ИФН типа I при ГКА [144, 145]. Это дает основание предположить, что при ГКА (как и при СКВ) относительная резистентность к терапии ГК может быть связана с ИФН типа I-зависимыми механизмами.

Требуют дополнительного изучения значения терапии метотрексатом [146] и лефлуномидом [147, 148] как в отношении стероид-сберегающего эффекта, так и влияния на сосудистую патологию, а также возможности поддержания ремиссии после отмены ГК и ингибиторов ИЛ-6 при ГКА и РПМ [149].

Несомненный интерес представляют исследования, касающиеся клеточных и молекулярных эффектов ингибиторов ИЛ-6. При ГКА на фоне лечения ТЦЗ наблюдается нормализация уровня М0-моноцитов, естественных киллерных клеток, Трег, Т-фолликулярных клеток, Th17-клеток в периферической крови, клеточного гликолиза и кальциевой сигнализации, ассоциирующихся с дефектами Трег клеток [62, 150–152], но отсутствует влияние

на популяцию CD4⁺-клеток и CD8⁺-клеток, участвующих в развитии сосудистой патологии при ГКА [13]. В культуре эксплантатов сосудистых клеток, полученных при биопсии височных артерий, ИЛ-6 стимулирует синтез фактора роста эндотелия сосудов, но не влияет на продукцию «провоспалительных» цитокинов ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-8, а также на пролиферацию и миграцию фибробластов [153]. Таким образом, участие ИЛ-6 в целом и влияние ингибиторов ИЛ-6 (в комбинации с ГК) в отношении развития и прогрессирования сосудистой патологии (аневризмы и стеноз крупных артерий, диссекция аорты), определяющей прогноз у пациентов с ГКА, нуждаются в дальнейших исследованиях.

Представляется важным исследование клинических и лабораторных биомаркеров, характеризующих воспалительную активность ГКА и РПМ и предикторов эффективности терапии ингибиторами ИЛ-6 [58, 59]. При ГКА и РПМ увеличение концентрации СРБ и СОЭ коррелирует с активностью заболеваний, быстро нормализуется на фоне лечения ГК, но динамика их уровня не всегда отражает развитие (или риск) обострения заболеваний. Ингибиторы ИЛ-6 напрямую подавляют синтез СРБ, что снижает ценность его определения для оценки эффективности терапии [154]. Данные, касающиеся связи между уровнем ИЛ-6 и риском развития обострений, противоречивы [155, 156]. При РПМ лечение ТЦЗ ассоциируется с нормализацией уровня клеток крови и гемоглобина, однако связь между динамикой лабораторных показателей и эффективностью терапии ТЦЗ отсутствует [167], хотя высокий уровень гамма-глобулина

(>11 г/л) коррелирует с быстрым развитием эффекта на фоне терапии ТЦЗ. Примечательно, что при РА лабораторные предикторы эффективности терапии ТЦЗ не установлены [158], а при ГКА и РПМ прогностическое значение «новых» биомаркеров воспаления (кальпротектин, пентраксин 3, остеопонтин и др.), коррелирующих с активностью воспаления, не проводилось [58, 59]. Недавно было показано, что при ГКА носительство SNP (single nucleotide polymorphism) Asp358Ala варианта ИЛ-6Р ассоциируется с увеличением «провоспалительной» ИЛ-6-зависимой сигнализации, проявляющейся в увеличении уровня растворимых рецепторов ИЛ-6, клеточной экспрессии gp130, фосфорилирования STAT3 и гиперпродукции ИЛ-17 Т-клетками [159]. При ГКА у носителей Asp358Ala отмечены снижение вероятности достижения ремиссии на фоне терапии ТЦЗ и высокий риск обострений.

Учитывая данные о патогенетических механизмах развития ГКА и РПМ, прогресс в лечении этой патологии связан с репозиционированием ГИБП, которые широко используются для лечения других ИВРЗ [20, 50, 106, 160, 161]. К ним относятся МАТ к ИЛ-17 (секукинумаб) [20, 162], МАТ к гранулоцитарно-макрофагальному колоние-стимулирующему фактору [163], МАТ к ИЛ-12/ИЛ-23 [164, 165], МАТ к фактору некроза опухоли α (ФНО- α) [166, 167], ингибиторы ИЛ-1 [168], блокатор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт [169, 170] и анти-В-клеточный препарат ритуксимаб [171] (при РПМ) и ингибиторы JAK [172, 173], которые проходят ранние фазы клинических исследований при ГКА и РПМ. Полученные результаты свидетельствуют о неэффективности МАТ к ФНО- α и ИЛ-12/ИЛ-23, умеренной эффективности абатацепта и более высокой

эффективности МАТ к ИЛ-17 (при ГКА) и ритуксимаба (при РПМ) и ингибиторов JAK (тофацитиниб) (при ГКА). Особенно оптимистические результаты получены в РПКИ фазы II titAIn в отношении эффективности МАТ к ИЛ-17 (секукинумаб) при ГКА, что представляет большой интерес, учитывая фундаментальную роль Th17-типа иммунного ответа в иммунопатогенезе ГКА [162]. Это послужило основанием для проведения РПКИ фазы III (NCT04930094), касающегося изучения эффективности секукинумаба при ГКА.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, учитывая данные о высокой эффективности и низкой токсичности отечественных МАТ к ИЛ-6, левилимаба и олокизумаба [70, 174] при РА, актуальными являются клинические исследования, связанные с оценкой возможности применения этих препаратов по новым показаниям для лечения ГКА и РПМ.

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

1. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;7(1):93. doi: 10.1038/s41572-021-00327-5
2. Buttgeriet F, Matteson EL, DeJaco C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA*. 2020;324(10):993-994. doi: 10.1001/jama.2020.10155
3. Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Савушкина НМ, Гордеев АВ. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):215-227. [Satybalдыеv AM, Demidova NV, Savushkina NM, Gordeev AV. Polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):215-227 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-215-227
4. Сатыбалдыев АМ. Эволюция диагностики ревматической полимиалгии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):693-698. [Satybalдыеv AM. The evolution of diagnosis of polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):693-698 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-693-698
5. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1040-1048. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.07.005
6. Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152017. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152017
7. Salvarani C, Padoan R, Iorio L, Tomelleri A, Terrier B, Muratore F, et al. Subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica: Concurrent conditions or a common spectrum of inflammatory diseases? *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103415. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103415
8. Owen CE, Poon AMT, Liu B, Liew DFL, Yap LP, Yang V, et al. Characterising polymyalgia rheumatica on whole-body 18 F-FDG PET/CT: An atlas. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(1):rkae003. doi: 10.1093/rap/rkae003
9. Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: State of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):446-459. doi: 10.1038/s41584-023-00976-8
10. Schäfer VS, Brossart P, Warrington KJ, Kurts C, Sendtner GW, Aden CA. The role of autoimmunity and autoinflammation in giant cell arteritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(6):103328. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103328
11. Greigert H, Genet C, Ramon A, Bonnotte B, Samson M. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis: Mechanisms involved in maintaining vascular inflammation. *J Clin Med*. 2022;11(10):2905. doi: 10.3390/jcm11102905
12. Akiyama M, Ohtsuki S, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Innate and adaptive immunity in giant cell arteritis. *Front Immunol*. 2021;11:621098. doi: 10.3389/fimmu.2020.621098
13. Weyand CM, Goronzy JJ. Immunology of giant cell arteritis. *Circ Res*. 2023;132(2):238-250. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.122.322128
14. Mackie SL, Owen CE, Buchanan RRC, McGonagle D. A shared basis for overlapping immunopathologies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(12):e826-e829. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00361-1
15. Mulhearn B, Ellis J, Skeoch S, Pauling J, Tansley S. Incidence of giant cell arteritis is associated with COVID-19 prevalence:

- A population-level retrospective study. *Heliyon*. 2023;9(7):e17899. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17899
16. Luther R, Skeoch S, Pauling JD, Curd C, Woodgate F, Tansley S. Increased number of cases of giant cell arteritis and higher rates of ophthalmic involvement during the era of COVID-19. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(2):rkaa067. doi: 10.1093/rap/rkaa067
 17. Aryal B, Kadakia N, Baniya A, Chowdhury T, Adhikari S, Gousy N. Overlapping symptoms of COVID-19 and giant cell arteritis: The need for a higher degree of suspicion for diagnostic differentiation. *Cureus*. 2022;14(6):e25660. doi: 10.7759/cureus.25660
 18. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
 19. 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
 20. Zeisbrich M, Thiel J, Venhoff N. The IL-17 pathway as a target in giant cell arteritis. *Front Immunol*. 2024;14:1199059. doi: 10.3389/fimmu.2023.1199059
 21. Robinette ML, Weeks LD, Kramer RJ, Agrawal M, Gibson CJ, Yu Z, et al. Association of somatic TET2 mutations with giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(3):438-443. doi: 10.1002/art.42738
 22. Gutierrez-Rodriguez F, Wells KL, Jones AI, Hironaka D, Rankin C, Gadina M, et al. Clonal haematopoiesis across the age spectrum of vasculitis patients with Takayasu's arteritis, ANCA-associated vasculitis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):508-517. doi: 10.1136/ard-2023-224933
 23. Papo M, Friedrich C, Delaval L, Boysson H, Viillard JF, Bachmeyer C, et al.; French Vasculitis Study Group. Myeloproliferative neoplasms and clonal haematopoiesis in patients with giant cell arteritis: A case-control and exploratory study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):775-780. doi: 10.1093/rheumatology/keab337
 24. DeJaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):48-57. doi: 10.1136/ard-2022-223429
 25. Hysa E, Bond M, Ehlers L, Camellino D, Falzon L, DeJaco C, et al. Evidence on treat to target strategies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(2):285-297. doi: 10.1093/rheumatology/kead471
 26. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
 27. DeJaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al.; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1799-1807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492
 28. Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Зеленев ВА. Обзор рекомендаций American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation по лечению системных васкулитов крупных сосудов (гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):165-173. [Beketova TV, Popov IYu, Zelenov VA. Review of guideline for the management of large vessel vasculitis presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):165-173 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-165-173
 29. Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, DeJaco C, et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: Focus on giant cell arteritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001003. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001003
 30. Scolnik M, Brance ML, Fernández-Ávila DG, Inoue Sato E, de Souza AWS, Magri SJ, et al.; Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR). Pan American League of Associations for Rheumatology guidelines for the treatment of giant cell arteritis. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(12):e864-e872. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00260-0
 31. Toyoda T, Armitstead Z, Bhide S, Engamba S, Henderson E, Jones C, et al. Treatment of polymyalgia rheumatica: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(1):rkae002. doi: 10.1093/rap/rkae002
 32. Haaversen AB, Brekke LK, Bakland G, Rødevand E, Myklebust G, Diamantopoulos AP. Norwegian society of rheumatology recommendations on diagnosis and treatment of patients with giant cell arteritis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:1082604. doi: 10.3389/fmed.2022.1082604
 33. Turesson C, Börjesson O, Larsson K, Mohammad AJ, Knight A. Swedish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(4):259-265. doi: 10.1080/03009742.2019.1571223
 34. Ughi N, Padoan R, Crotti C, Sciascia S, Carrara G, Zanetti A, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of large vessel vasculitis. *Reumatismo*. 2022;73(4). doi: 10.4081/reumatismo.2021.1470
 35. Matteson EL, Buttgerit F, DeJaco C, Dasgupta B. Glucocorticoids for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):75-90viii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.009
 36. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids—all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol*. 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744
 37. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010;121(7):906-915. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903
 38. Estupiñán-Moreno E, Ortiz-Fernández L, Li T, Hernández-Rodríguez J, Ciudad L, Andrés-León E, et al. Methylome and transcriptome profiling of giant cell arteritis monocytes reveals novel pathways involved in disease pathogenesis and molecular response to glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(9):1290-1300. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222156
 39. Mainbourg S, Addario A, Samson M, Puéchal X, François M, Durupt S, et al. Prevalence of giant cell arteritis relapse in patients treated with glucocorticoids: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):838-849. doi: 10.1002/acr.23901
 40. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):19-31. doi: 10.1007/s10067-021-05819-z
 41. Moreel L, Betrains A, Molenberghs G, Blockmans D, Vanderschueren S. Duration of treatment with glucocorticoids in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(6):291-297. doi: 10.1097/RHU.0000000000001897
 42. Dumont A, Parienti JJ, Delmas C, Boutemy J, Maigné G, Martin Silva N, et al. Factors associated with relapse and dependence on glucocorticoids in giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 2020;47(1):108-116. doi: 10.3899/jrheum.181127
 43. Tsalapaki C, Lazarini A, Argyriou E, Dania V, Boki K, Evangelatos G, et al. Glucocorticoid discontinuation rate and risk factors for relapses in a contemporary cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Int*. 2024;44(4):603-610. doi: 10.1007/s00296-023-05527-8
 44. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, et al.; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: Clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):72. doi: 10.1186/s13075-020-02171-6

45. de Mornac D, Espitia O, Néel A, Connault J, Masseau A, Espitia-Thibault A, et al. Large-vessel involvement is predictive of multiple relapses in giant cell arteritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211009029. doi: 10.1177/1759720X211009029
46. Esen I, Arends S, Dalsgaard Nielsen B, Therkildsen P, Hansen I, van 't Ende A, et al. Metabolic features and glucocorticoid-induced comorbidities in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a Dutch and Danish cohort. *RMD Open*. 2023;9(1):e002640. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002640
47. Perrineau S, Ghesquière T, Charles P, Paule R, Samson M, Gayraud M, et al.; French Vasculitis Study Group (FVSG). A French cohort of patients with giant cell arteritis: Glucocorticoid treatment and its associated side effects. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;129(2 Suppl 39):155-160. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/0nd4kk
48. Bond M, Tomelleri A, Buttgerit F, Matteson EL, Dejaco C. Looking ahead: Giant-cell arteritis in 10 years time. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221096366. doi: 10.1177/1759720X221096366
49. Ricordi C, Pipitone N, Marvisi C, Muratore F, Salvarani C. Steroid-sparing agents in polymyalgia rheumatica: How will they fit into the treatment paradigm? *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(10):1195-1203. doi: 10.1080/1744666X.2023.2240519
50. Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Treatment approaches and new targets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(3):505-521. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.005
51. Sandovici M, van der Geest N, van Sleen Y, Brouwer E. Need and value of targeted immunosuppressive therapy in giant cell arteritis. *RMD Open*. 2022;8(1):e001652. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001652
52. Watanabe R, Hashimoto M. Perspectives of JAK inhibitors for large vessel vasculitis. *Front Immunol*. 2022;13:881705. doi: 10.3389/fimmu.2022.881705
53. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
54. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
55. Emilie D, Liozon E, Crevon MC, Lavignac C, Portier A, Liozon F, et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum Immunol*. 1994;39(1):17-24. doi: 10.1016/0198-8859(94)90096-5
56. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1041-1048. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1041::AID-ANR12>3.0.CO;2-7
57. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Butjosa M, Segarra M, et al. Clinical relevance of persistently elevated circulating cytokines (tumor necrosis factor alpha and interleukin-6) in the long-term follow-up of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):835-841. doi: 10.1002/acr.20043
58. Carvajal Alegria G, Nicolas M, van Sleen Y. Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Is it possible to replace acute-phase reactants? *Front Immunol*. 2023;14:1202160. doi: 10.3389/fimmu.2023.1202160
59. Tombetti E, Hysa E, Mason JC, Cimmino MA, Camellino D. Blood biomarkers for monitoring and prognosis of large vessel vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):17. doi: 10.1007/s11926-021-00980-5
60. Visvanathan S, Rahman MU, Hoffman GS, Xu S, García-Martínez A, Segarra M, et al. Tissue and serum markers of inflammation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis – A prospective longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2061-2070. doi: 10.1093/rheumatology/ker163
61. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNFalpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(3):294-301. doi: 10.1093/rheumatology/keh058
62. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, Kim ND, Stone JH, Luster AD, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):898-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070
63. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: Vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58-68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
64. Veroutis D, Argyropoulou OD, Goules AV, Kambas K, Palamidas DA, Evangelou K, et al. Senescent cells in giant cell arteritis display an inflammatory phenotype participating in tissue injury via IL-6-dependent pathways. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):342-350. doi: 10.1136/ard-2023-224467
65. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
66. Ghanemi A, St-Amand J. Interleukin-6 as a “metabolic hormone”. *Cytokine*. 2018;112:132-136. doi: 10.1016/j.cyt.2018.06.034
67. Clifford AH. Cardiovascular disease in large vessel vasculitis: Risks, controversies, and management strategies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(1):81-96. doi: 10.1016/j.rdc.2022.08.004
68. de Boysson H, Aouba A. An updated review of cardiovascular events giant cell arteritis. *J Clin Med*. 2022;11(4):1005. doi: 10.3390/jcm11041005
69. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open*. 2022;8(2):e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359
70. Nasonov E, Feist E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *Touch Reviews in RMD*. 2023;2(1):17-27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
71. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Mera A, Pérez-Pampín E, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(6):717-723. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.005
72. Régent A, Redeker S, Deroux A, Kieffer P, Ly KH, Dougados M, et al.; French Vasculitis Group, the Groupe Français pour l'Etude de l'Artérite à Cellules Géantes, and the Club Rhumatismes et Inflammation. Tocilizumab in giant cell arteritis: A multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1547-1552. doi: 10.3899/jrheum.151252
73. Samson M, Devilliers H, Ly KH, Maurier F, Bienvenu B, Terrier B, et al. Tocilizumab as an add-on therapy to glucocorticoids during the first 3 months of treatment of giant cell arteritis: A prospective study. *Eur J Intern Med*. 2018;57:96-104. doi: 10.1016/j.ejim.2018.06.008
74. Adler S, Reichenbach S, Gloor A, Yerly D, Cullmann JL, Viliger PM. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1639-1643. doi: 10.1093/rheumatology/kez091
75. Nannini C, Niccoli L, Sestini S, Laghai I, Coppola A, Cantini F. Remission maintenance after tocilizumab dose-tapering and interruption in patients with giant cell arteritis: An open-label, 18-month, prospective, pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1444-1446. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215585
76. Calderón-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V, Castañeda S, Villa I, Humbria A, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical

- practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):126-135. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.003
77. Amsler J, Kysela I, Tappeiner C, Seitz L, Christ L, Scholz G, et al. Vision loss in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):92. doi: 10.1186/s13075-021-02480-4
78. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1921-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
79. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849
80. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E, et al.; GiACTA Investigators. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):657-664. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.002
81. Unizony S, Matza MA, Jarvie A, O'Dea D, Fernandes AD, Stone JH. Treatment for giant cell arteritis with 8 weeks of prednisone in combination with tocilizumab: A single-arm, open-label, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(12):e736-e742. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00265-5
82. Clément J, Duffau P, Constans J, Schaefferbeke T, Viallard JF, Barcat D, et al. Real-world risk of relapse of giant cell arteritis treated with tocilizumab: A retrospective analysis of 43 patients. *J Rheumatol.* 2021;48(9):1435-1441. doi: 10.3899/jrheum.200952
83. Matza MA, Dagaincourt N, Mohan SV, Pavlov A, Han J, Stone JH, et al. Outcomes during and after long-term tocilizumab treatment in patients with giant cell arteritis. *RMD Open.* 2023;9(2):e002923. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002923
84. Loricera J, Castañeda S, Moriano C, Narváez J, Aldasoro V, Maiz O, et al. Tocilizumab in visual involvement of giant cell arteritis: A multicenter study of 471 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221113747
85. Unizony S, McCulley TJ, Spiera R, Pei J, Sidiropoulos PN, Best JH, et al. Clinical outcomes of patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in real-world clinical practice: Decreased incidence of new visual manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):8. doi: 10.1186/s13075-020-02377-8
86. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Umetsu K, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with giant cell arteritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023 Jul 31:road074. doi: 10.1093/mr/road074
87. Muratore F, Marvisi C, Cassone G, Boiardi L, Mancuso P, Besutti G, et al. Treatment of giant cell arteritis with ultra-short glucocorticoids and tocilizumab: The role of imaging in a prospective observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(1):64-71. doi: 10.1093/rheumatology/kead215
88. Quinn KA, Dashora H, Novakovich E, Ahlman MA, Grayson PC. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor tocilizumab effect on vascular inflammation in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):4384-4389. doi: 10.1093/rheumatology/keaa894
89. Samec MJ, Rakholiya J, Langenfeld H, Crowson CS, Abril A, Wang B, et al. Relapse risk and safety of long-term tocilizumab use among patients with giant cell arteritis: A single-enterprise cohort study. *J Rheumatol.* 2023;50(10):1310-1317. doi: 10.3899/jrheum.2022-1214
90. Christ L, Seitz L, Scholz G, Sarbu AC, Amsler J, Bütikofer L, et al. Tocilizumab monotherapy after ultra-short glucocorticoid administration in giant cell arteritis: A single-arm, open-label, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(9):e619-e626. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00152-1
91. Tomelleri A, Campochiaro C, Farina N, Mariotti L, Baldissera E, Grayson PC, et al. Effectiveness of a two-year tapered course of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: A single-centre prospective study. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;59:152174. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152174
92. Saito S, Okuyama A, Okada Y, Shibata A, Sakai R, Kurasawa T, et al. Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of 104-week treatment of a prospective, single-centre, open study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(7):1617-1621. doi: 10.1093/rheumatology/kez511
93. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Moriano C, Romero-Yuste S, et al.; Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Tocilizumab in refractory giant cell arteritis. Monotherapy versus combined therapy with conventional immunosuppressive drugs. Observational multicenter study of 134 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(2):387-394. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.01.006
94. Seitz L, Christ L, Lötscher F, Scholz G, Sarbu AC, Bütikofer L, et al. Quantitative ultrasound to monitor the vascular response to tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5052-5059. doi: 10.1093/rheumatology/keab484
95. Grazzini S, Conticini E, Falsetti P, D'Alessandro M, Sota J, Terribili R, et al. Tocilizumab vs methotrexate in a cohort of patients affected by active GCA: A comparative clinical and ultrasonographic study. *Biologics.* 2023;17:151-160. doi: 10.2147/BTT.S431818
96. Calderón-Goercke M, Loricera J, Moriano C, Castañeda S, Narváez J, Aldasoro V, et al.; Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Optimisation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. A multicentre real-life study of 471 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(4):829-836. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/oqs8u9
97. Izumi K, Murata O, Higashida-Konishi M, Kaneko Y, Oshima H, Takeuchi T. Steroid-sparing effect of tocilizumab and methotrexate in patients with polymyalgia rheumatica: A retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2021;10(13):2948. doi: 10.3390/jcm10132948
98. Sánchez-Bilbao L, Loricera J, Castañeda S, Moriano C, Narváez F, Aldasoro V, et al. Intravenous versus subcutaneous tocilizumab in a series of 471 patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/intravenous-versus-subcutaneous-tocilizumab-in-a-series-of-471-patients-with-giant-cell-arteritis> (Accessed: 14th April, 2024).
99. Sanchez-Bilbao L, Loricera J, Aldasoro V.; on behalf of Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Tocilizumab in cranial and extracranial refractory giant cell arteritis: A multicenter study of 312 cases. *Ann Rheum. Dis.* 2021;80:34-35.
100. Бекетова ТВ, Оттева ЭН, Насонов ЕЛ. Возможности применения тоцилизумаба у больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией с тяжелой коморбидной патологией: опыт двух российских центров. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(1):31-35. [Beketova TV, Otteva EN, Nasonov EL. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in patients with serious comorbidities: experience of two Russian centers. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(1):31-35 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-31-35
101. Schmidt WA, Dasgupta B, Luqmani R, Unizony SH, Blockmans D, Lai Z, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of sirukumab in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(4):793-810. doi: 10.1007/s40744-020-00227-2
102. Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2915-2922. doi: 10.1093/rheumatology/keab780
103. Stone JH, Han J, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, et al.; GiACTA investigators. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: Open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):e328-e336. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00038-2

104. Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, Klearman M, Collinson N, Stone JH. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):64. doi: 10.1186/s13075-019-1837-7
105. Spiera R, Unizony SH, Bao M, Luder Y, Han J, Pavlov A, et al. Tocilizumab vs placebo for the treatment of giant cell arteritis with polymyalgia rheumatica symptoms, cranial symptoms or both in a randomized trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):469-476. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.006
106. Castañeda S, Prieto-Peña D, Vicente-Rabaneda EF, Triguero-Martínez A, Roy-Vallejo E, Atienza-Mateo B, et al. Advances in the treatment of giant cell arteritis. *J Clin Med*. 2022;11(6):1588. doi: 10.3390/jcm11061588
107. Stretton B, Tan Y, Hassall M, Simon S. The role of tocilizumab in glucocorticoid resistant giant cell arteritis: A case series and literature review. *J Neuroophthalmol*. 2023;43(1):91-95. doi: 10.1097/WNO.0000000000001645
108. Svasti-Salee CR, Mollan SP, Morgan AW, Quick V. Rapid visual recovery following intravenous tocilizumab in glucocorticoid resistant refractory giant cell arteritis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(10):e229236. doi: 10.1136/bcr-2019-229236
109. Khanna RK, Hage R, Leclerc A, Sene T, Vignal-Clermont C, Clavel-Refregiers G. Giant cell arteritis with ocular involvement successfully treated with tocilizumab and very short-course glucocorticoids: A case report. *J Fr Ophtalmol*. 2021;44(4):481-484. doi: 10.1016/j.jfo.2020.08.028
110. Sebastian A, Kayani A, Prieto-Peña D, Tomelleri A, Whitlock M, Mo J, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis: A single centre NHS experience using imaging (ultrasound and PET-CT) as a diagnostic and monitoring tool. *RMD Open*. 2020;6(3):e001417. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001417
111. Schönauf V, Roth J, Tascilar K, Corte G, Manger B, Rech J, et al. Resolution of vascular inflammation in patients with new-onset giant cell arteritis: Data from the RIGA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3851-3861. doi: 10.1093/rheumatology/keab332
112. Prieto Peña D, Martínez-Rodríguez I, Atienza-Mateo B, Calderón-Goercke M, Banzo I, González-Vela MC, et al. Evidence for uncoupling of clinical and 18-FDG activity of PET/CT scan improvement in tocilizumab-treated patients with large-vessel giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 129(2)):69-75. doi: 10.55563/clinexpheumatol/mjm8fr
113. Reichenbach S, Adler S, Bonel H, Cullmann JL, Kuchen S, Bütikofer L, et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: Results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):982-986. doi: 10.1093/rheumatology/key015
114. Hemmig AK, Rottenburger C, Baruti L, Mensch N, Aschwanzen M, Kyburz D, et al. Imaging to predict early relapses after treatment discontinuation in patients with large vessel giant cell arteritis – A cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;66:152425. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152425
115. Nepal D, Sattui S, Wallace Z, Putman M. Risk of gastrointestinal perforation among patients with giant cell arteritis who received tocilizumab. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-gastrointestinal-perforation-among-patients-with-giant-cell-arteritis-who-received-tocilizumab> (Accessed: 17th April, 2024).
116. Unizony SH, Bao M, Han J, Luder Y, Pavlov A, Stone JH. Treatment failure in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1467-1474. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220347
117. Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD013484. doi: 10.1002/14651858.CD013484.pub2
118. Patel NJ, Tozzo V, Higgins JM, Stone JH. The effects of daily prednisone and tocilizumab on hemoglobin A1c during the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(4):586-594. doi: 10.1002/art.42405
119. Buttgeriet F, Palmowski A, Esen I, Brouwer E. Tocilizumab in giant cell arteritis: Better understanding the benefits. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(4):489-492. doi: 10.1002/art.42414
120. Schmidt WA, Dasgupta B, Sloane J, Giannelou A, Xu Y, Unizony SH, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):199. doi: 10.1186/s13075-023-03177-6
121. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pulsatelli L, Pipitone N, Meliconi R, et al. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: Report of two cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):113-118. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.003
122. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief report: A prospective open-label phase IIa trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2550-2554. doi: 10.1002/art.39740
123. Ashraf FA, Anjum S, Hussaini A, Fraser A. Refractory PMR with aortitis: Life-saving treatment with anti-IL6 monoclonal antibody (tocilizumab) and surgical reconstruction of the ascending aorta. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013009523. doi: 10.1136/bcr-2013-009523
124. Izumi K, Kuda H, Ushikubo M, Kuwana M, Takeuchi T, Oshima H. Tocilizumab is effective against polymyalgia rheumatica: Experience in 13 intractable cases. *RMD Open*. 2015;1(1):e000162. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000162
125. Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: Pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1367-1375. doi: 10.1007/s10067-014-2650-y
126. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, Renaudineau Y, Marhadour T, Jousse-Joulin S, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: A prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1506-1510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208742
127. Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, Mrak D, Durechova M, Stieger J, et al. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): A phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):838-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221126
128. Devauchelle-Pensec V, Carvajal-Alegria G, Dernis E, Richez C, Truchetet ME, Wendling D, et al. Effect of tocilizumab on disease activity in patients with active polymyalgia rheumatica receiving glucocorticoid therapy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(11):1053-1062. doi: 10.1001/jama.2022.15459
129. Chino K, Kondo T, Sakai R, Saito S, Okada Y, Shibata A, et al. Tocilizumab monotherapy for polymyalgia rheumatica: A prospective, single-center, open-label study. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2151-2157. doi: 10.1111/1756-185X.13723
130. Assaraf M, Chevet B, Wendling D, Philippe P, Cailliau E, Roux C, et al. Efficacy and management of tocilizumab in polymyalgia rheumatica: Results of a multicenter retrospective observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 21:kead426. doi: 10.1093/rheumatology/kead426
131. Curtis J, Ford K, Fiore S, Isaman D, Araujo L, Petruski-Ivleva N, et al. Effectiveness of interleukin-6 receptor inhibitors for polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-of-interleukin-6-receptor-inhibitors-for-polymyalgia-rheumatica> (Accessed: 3rd April, 2024).
132. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al.; SAPHYR Investigators. Sarilumab for relapse of polymyalgia rheumatica during glucocorticoid taper. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1263-1272. doi: 10.1056/NEJMoa2303452
133. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Tocilizumab in isolated polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):521-525. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.12.005
134. Farinango M, Ansary A, Dakka A, Nazir Z, Shamim H, Jean M, et al. Is tocilizumab effective and safe in polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis with polymyalgia rheumatica? *Cureus*. 2022;14(8):e27606. doi: 10.7759/cureus.27606

135. Dasgupta B, Unizony S, Warrington KJ, Lazar JS, Giannelou A, Nivens MC, et al. Sarilumab in patients with relapsing polymyalgia rheumatica: A phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial (SAPHYR). *Ann Rheum Dis*. 2022;81:210-211.
136. De Miguel E, Karalilova R, Macchioni P, Ponte C, Conticini E, Cowley S, et al. Subclinical giant cell arteritis increases the risk of relapse in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):335-341. doi: 10.1136/ard-2023-224768
137. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, DeJaco C, Dougados M, McInnes IB, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784
138. Hanberg JS, Milosavlsky EM. Steroid sparing in vasculitis: Myth or reality? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(1):101843. doi: 10.1016/j.berh.2023.101843
139. Oiwa H, Suga T, Hosokawa Y, Araki K. Glucocorticoid-free remission in patients with SLE in the era of biologics: Immune complex disease is likely to benefit from current medications. *Lupus*. 2024;33(5):502-510. doi: 10.1177/09612033241238055
140. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al.; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): A double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267-276. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X
141. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva JA, et al.; GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957
142. Plocque A, Mitri C, Lefèvre C, Tabary O, Touqui L, Philippart F. Should we interfere with the interleukin-6 receptor during COVID-19: What do we know so far? *Drugs*. 2023;83(1):1-36. doi: 10.1007/s40265-022-01803-2
143. Northcott M, Gearing LJ, Nim HT, Nataraja C, Hertzog P, Jones SA, et al. Glucocorticoid gene signatures in systemic lupus erythematosus and the effects of type I interferon: A cross-sectional and in-vitro study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(5):e357-e370. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00006-0
144. Vieira M, Régner P, Maciejewski-Duval A, Le Joncour A, Darasse-Jèze G, Rosenzwaig M, et al. Interferon signature in giant cell arteritis aortitis. *J Autoimmun*. 2022;127:102796. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102796
145. Van Nieuwland M, Esen I, Reitsema RD, Abdulahad WH, van Sleen Y, Jiemy WF, et al. Evidence for increased interferon type I activity in CD8+ T cells in giant cell arteritis patients. *Front Immunol*. 2023;14:1197293. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197293
146. Laverge A, Dumont A, Deshayes S, Boutemy J, Maigné G, Silva NM, et al. Efficacy and tolerance of methotrexate in a real-life monocentric cohort of patients with giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;60:152192. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152192
147. Kramarič J, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevár A. Performance of leflunomide as a steroid-sparing agent in giant cell arteritis: A single-center, open-label study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1069013. doi: 10.3389/fmed.2022.1069013
148. Tomelleri A, Coath F, Sebastian A, Prieto-Pena D, Kayani A, Mo J, et al. Long-term efficacy and safety of leflunomide in large-vessel giant cell arteritis: A single-center, 10-year experience. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(1):e297-e300. doi: 10.1097/RHU.0000000000001703
149. Kreis L, DeJaco C, Schmidt WA, Németh R, Venhoff N, Schäfer VS. The Meteoritics Trial: Efficacy of methotrexate after remission-induction with tocilizumab and glucocorticoids in giant cell arteritis-study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *Trials*. 2024;25(1):56. doi: 10.1186/s13063-024-07905-4
150. Samson M, Greigert H, Ciudad M, Gerard C, Ghesquière T, Trad M, et al. Improvement of Treg immune response after treatment with tocilizumab in giant cell arteritis. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(9):e1332. doi: 10.1002/cti2.1332
151. Matsumoto K, Suzuki K, Takeshita M, Takeuchi T, Kaneko Y. Changes in the molecular profiles of large-vessel vasculitis treated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and Janus kinase inhibitors. *Front Immunol*. 2023;14:1197342. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197342
152. Adriawan IR, Atschekzei F, Dittrich-Breiholz O, Garantziotis P, Hirsch S, Risser LM, et al. Novel aspects of regulatory T cell dysfunction as a therapeutic target in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):124-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220955
153. O'Neill L, McCormick J, Gao W, Veale DJ, McCarthy GM, Murphy CC, et al. Interleukin-6 does not upregulate pro-inflammatory cytokine expression in an ex vivo model of giant cell arteritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz011. doi: 10.1093/rap/rkz011
154. Rimland CA, Quinn KA, Rosenblum JS, Schwartz MN, Bates Gribbons K, Novakovich E, et al. Outcome measures in large vessel vasculitis: Relationship between patient-, physician-, imaging-, and laboratory-based assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(9):1296-1304. doi: 10.1002/acr.24117
155. Berger CT, Rebholz-Chaves B, Recher M, Manigold T, Daikeler T. Serial IL-6 measurements in patients with tocilizumab-treated large-vessel vasculitis detect infections and may predict early relapses. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):1012-1014. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214704
156. Samson M, Bonnotte B. Analysis of IL-6 measurement in patients with GCA treated with tocilizumab should consider concomitant treatment with prednisone. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):e102. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215697
157. Carvajal Alegria G, Cornec DYK, Renaudineau Y, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Inflammatory markers are quickly improved by tocilizumab in early polymyalgia rheumatica and might predict early response to interleukin-6 blockade. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):751-760. doi: 10.1007/s40744-021-00299-8
158. Nouri B, Nair N, Barton A. Predicting treatment response to IL6R blockers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3603-3610. doi: 10.1093/rheumatology/keaa529
159. Redmond C, Zorc R, Sylvester M, Rankin C, Kuan R, Wells K, et al. Impact of IL-6 receptor small nucleotide polymorphism Asp358Ala on T cell activity and clinical outcomes in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-il-6-receptor-small-nucleotide-polymorphism-asp358ala-on-t-cell-activity-and-clinical-outcomes-in-patients-with-giant-cell-arteritis/> (Accessed: 14th April, 2024).
160. Kaymakci MS, Warrington KJ, Kermani TA. New therapeutic approaches to large-vessel vasculitis. *Annu Rev Med*. 2024;75:427-442. doi: 10.1146/annurev-med-060622-100940
161. Springer JM, Kermani TA. Recent advances in the treatment of giant cell arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(1):101830. doi: 10.1016/j.berh.2023.101830
162. Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, Rech J, Unger L, Tony HP, et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(6):e341-e350. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00101-7
163. Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, Brouwer E, Dagna L, Dasgupta B, et al.; KPL-301-C001 Investigators. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):653-661. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221865
164. Conway R, O'Neill L, Gallagher P, McCarthy GM, Murphy CC, Veale DJ, et al. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):523-528. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.04.004
165. Matza MA, Fernandes AD, Stone JH, Unizony SH. Ustekinumab for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(6):893-897. doi: 10.1002/acr.24200

166. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al.; Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):621-630. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00004
167. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2074-2081. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203586
168. Deshayes S, Ly KH, Rieu V, Maigné G, Martin Silva N, Manrique A, et al.; French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). Steroid-sparing effect of anakinra in giant-cell arteritis: A case series with clinical, biological and iconographic long-term assessments. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(1):400-406. doi: 10.1093/rheumatology/keab280
169. Saraux A, Le Henaff C, Dernis E, Carvajal-Alegria G, Tison A, Quere B, et al. Abatacept in early polymyalgia rheumatica (ALORS): A proof-of-concept, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(12):e728-e735. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00246-1
170. Rossi D, Cecchi I, Sciascia S, Naretto C, Alpa M, Roccatello D. An agent-to-agent real life comparison study of tocilizumab versus abatacept in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 (Suppl 129(2)):125-128. doi: 10.55563/clinexprheumatol/10hd9v
171. Bolhuis TE, Marsman DE, den Broeder AA, den Broeder N, van der Maas A. 1-year results of treatment with rituximab in polymyalgia rheumatica: An extension study of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(4):e208-e214. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00032-2
172. Eriksson P, Skoglund O, Hemgren C, Sjöwall C. Clinical experience and safety of Janus kinase inhibitors in giant cell arteritis: A retrospective case series from Sweden. *Front Immunol.* 2023;14:1187584. doi: 10.3389/fimmu.2023.1187584
173. Zhang L, Li J, Yin H, Chen D, Li Y, Gu L, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with polymyalgia rheumatica: A phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):722-724. doi: 10.1136/ard-2022-223562
174. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518

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

Сатыбалдыев А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>

Оттева Э.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>

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

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

Перикардит как междисциплинарная проблема. В преддверии обновления рекомендаций Европейского общества кардиологов

М. Имазио^{1,2}, З.Н. Сукмарова³, Е.Л. Насонов^{3,4}

¹Department of Medicine (DMED), University of Udine 33100, Udine, Italy, via Palladio, 8

²Cardiothoracic Department, University Hospital Santa Maria della Misericordia 33100, Udine, Italy, Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
⁴ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Профессор кардиологии UNIUD и заведующий кардиоторакальным отделением Университетского госпиталя Сан Мария делла Мизерикордия, Удине, Италия

Доктор Массимо Имазио (Massimo Imazio) получил степень по медицине и хирургии в Туринском университете (Италия) в 1994 г. (с отличием), национальную квалификацию врача в 1995 г., степень по специальности «кардиология» в Туринском университете в 1998 г. (с отличием). Доктор Имазио — доцент и профессор кардиологии Национального квалификационного центра и профессор кардиологии и анатомии, преподаватель в специализированных школах кардиологии и внутренней медицины Туринского университета. Он является одним из самых цитируемых ученых в области воспалительных заболеваний перикарда.

Перикардит относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы, проблемы которого находятся на стыке кардиологии, иммунологии и ревматологии. Противовоспалительная терапия является основным направлением лечения перикардита. Европейским рекомендациям по диагностике и терапии перикардита около 10 лет, и в 2025 г. ожидается их очередное обновление. Профессор Массимо Имазио, который является членом Рабочей группы по диагностике и лечению заболеваний перикарда Европейского общества кардиологов (ESC, European Society of Cardiology) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery) 2015 г. и председателем рабочей рекомендации ESC 2025 г. по миокардиту и перикардиту, дал интервью, касающееся наиболее актуальных проблем диагностики и лечения перикардита

Ключевые слова: перикардит, идиопатический рецидивирующий перикардит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, колхицин, интерлейкин 1, анакинра

Для цитирования: Имазио М, Сукмарова ЗН, Насонов ЕЛ. Перикардит как междисциплинарная проблема. В преддверии обновления рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):365–368.

PERICARDITIS AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM. IN ANTICIPATION OF THE UPDATE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES

Massimo Imazio^{1,2}, Zulfya N. Sukmarova³, Evgeny L. Nasonov^{3,4}

Pericarditis is one of the most common forms of inflammatory diseases of the cardiovascular system, diseases that are observed in cardiology, immunology and rheumatology. Anti-inflammatory therapy is the mainstay of treatment for pericarditis. Low recommendations for the diagnosis and treatment of pericarditis for about 10 years, and in 2025, guide their next update. Professor Massimo Imazio, who is a member of the Working Group on Diagnosis and Various Diseases of the Pericardium of the European Society of Cardiology (ESC, European Society of Cardiology) and the Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS, European Association of Cardiothoracic Surgery) 2015 and Chairman of the 2025 ESC Working Guidelines on Myocarditis and Pericarditis, gave an interview regarding the most pressing issues in the diagnosis and treatment of pericarditis

Key words: pericarditis, idiopathic recurrent pericarditis, immunoinflammatory rheumatic diseases, colchicine, interleukin 1, anakinra

For citation: Imazio M, Sukmarova ZN, Nasonov EL. Pericarditis as an interdisciplinary problem. In anticipation of the update of the European Society of Cardiology guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):365–368 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-365-368

¹Department of Medicine (DMED), University of Udine 33100, Udine, Italy, via Palladio, 8

²Cardiothoracic Department, University Hospital Santa Maria della Misericordia 33100, Udine, Italy, Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

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

Поступила 20.07.2024
Принята 31.07.2024

Перикардит относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1], проблемы которого находятся на стыке кардиологии, иммунологии и ревматологии [2, 3]. Противовоспалительная терапия является основным направлением лечения перикардита [4]. Европейские рекомендации по диагностике и терапии перикардита были подготовлены около 10 лет назад [1], и в 2025 г. ожидается их очередное обновление.

В период пандемии инфекции вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) стало очевидным, что перикардит является характерным осложнением COVID-19 (coronavirus disease 2019), пост-COVID-19 синдрома и вакцинации против вируса SARS-CoV-2 и ассоциируется с увеличением летальности [5, 6].

До публикации данных о том, что перикардит ассоциируется с большой смертностью при COVID-19, существовало представление, что основными кардиоваскулярными осложнениями COVID-19 являются тромботические осложнения, а вклад перикардита недооценивался. Что Вы думаете по этому поводу?

— Ваше утверждение верно. Перикардит, как и миокардит, долгое время оставались недооцененными сердечно-сосудистыми осложнениями, но пандемия COVID-19 помогла повысить осведомленность об этих формах патологии, которые довольно распространены в клинической практике.

Как Вы оцениваете распространенность перикардита и миокардита, ассоциированных с вакцинацией от SARS-CoV-2, в Италии?

— По данным недавнего исследования, проведенного в Ломбардии, уровень заболеваемости миокардитом составил 9,9 в первые 28 дней после введения вакцин разных производителей и 5,2 на миллион человеко-месяцев при отсутствии вакцинации, а уровень заболеваемости перикардитом составил 19,5 и 15,9 на миллион человеко-месяцев соответственно [7].

Комментарий. В данном исследовании риск миокардита был особенно высоким после получения второй дозы вакцины Модерна (mRNA-1273) (скорректированный относительный риск (ОР) — 5,5; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 3,7–8,1), ниже — после первой дозы (скорректированный ОР — 3,5; 95% ДИ: 2,1–6,1), после первой и второй доз вакцины Pfizer-BioNTech (скорректированный ОР — 1,5; 95% ДИ: 1,1–2,2). Повышенный риск перикардита был отмечен после введения первой и второй доз препарата Модерна (скорректированный ОР — 1,6 и 2,2; 95% ДИ: 1,0–2,5 и 1,5–3,1 соответственно). Авторы призывают сравнивать эти данные с риском развития миокардита и перикардита после острого COVID-19, который, как было показано в недавнем когортном исследовании, проведенном в США, увеличился

в 5,38 и 1,85 раза соответственно по сравнению с контрольной группой [8]. Полагаю, что вакцины на основе аденовирусных векторов не увеличивают риск развития перикардита или миокардита, однако в нашей практике встречались случаи перикардита на фоне вакцинации российскими аденовирусными вакцинами [9].

Наибольшие споры вызывает вопрос, какой перикардит называть идиопатическим. Учитывая большую встречаемость перикардита у пациентов с COVID-19, в большинстве центров нет возможности провести полноценные диагностические исследования. Поэтому чаще всего мы придерживаемся определения «идиопатический перикардит, этиология которого не идентифицирована», основываясь на рекомендациях 2015 г. и Ваших работ. Однако некоторые врачи продолжают настаивать на максимальном исключении вторичных причин и считают идиопатический перикардит чрезвычайно редкой патологией. Актуальна ли подобная дискуссия в Вашем врачебном сообществе?

— Вы правы. В Италии термин «идиопатический перикардит» используется при исключении вторичных причин в рамках доступных исследований. Следует отметить, что в большинстве случаев лечение не отличается, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин применяются у подавляющего большинства пациентов с перикардитом.

Как лечат больных перикардитом (острым и рецидивирующим) в клинической практике в Италии?

— В Италии мы следуем рекомендациям ESC 2015 года. В их разработку наши ученые внесли большой вклад (я был координатором рекомендаций ESC 2015 года [1] и буду председателем рабочей группы по подготовке рекомендаций ESC 2025 года по миокардиту и перикардиту). НПВП и колхицин являются препаратами выбора, за ними следуют глюкокортикоиды (ГК). Если у пациентов развиваются ГК-зависимые и устойчивые к колхицину формы, мы применяем ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 1, в первую очередь анакинру.

Комментарий. Материалы, касающиеся применения ингибиторов ИЛ-1 при перикардите, представлены в нашей публикации [10].

Как часто в вашей практике встречается «невоспалительный» тип перикардита? Назначаете ли вы таким больным колхицин или сразу ГК?

— В Италии около 80% пациентов с перикардитом имеют воспалительную форму, и мы не меняем подход к лечению в зависимости от воспалительного или невоспалительного фенотипа.

Комментарий. «Невоспалительным фенотипом» называют случаи перикардита, протекающие без лабораторных признаков воспаления, например при нормальной концентрации С-реактивного белка (СРБ), часто ассоциируются с обострением рецидивирующего

перикардита. У таких пациентов перикардит часто не диагностируется, а клинические симптомы нередко связывают с психогенными факторами. Известно, что в популяции острого перикардита «СРБ-негативный перикардит» составляет около 20% случаев, что можно частично объяснить предшествующей противовоспалительной терапией [11].

У пациента с впервые выявленным выпотом в перикарде без признаков воспалительной активности по данным анализов крови и магнитно-резонансной томографии (МРТ) и без явных вторичных причин для выпота Вы бы попытались оценить эффект колхицина или предпочли динамическое наблюдение?

— У пациентов с изолированным гидроперикардом без признаков воспаления противовоспалительная терапия обычно бесполезна, но мы тем не менее ее используем, если подозреваем наличие перикардита.

Комментарий. Для постановки диагноза «перикардит» по современным рекомендациям требуются два из нижеследующих критериев: боль в груди; изменения на электрокардиограмме; выпот в полости перикарда; шум трения перикарда. Подтверждение лабораторными и/или инструментальными методами является дополнительными опциями и при наличии основных критериев необязательно [1].

Еще одной серьезной проблемой являются пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), у которых достигается клинико-лабораторная ремиссия основного заболевания на фоне противовоспалительной терапии, но выявляются клинические и эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки перикардита. Во многих случаях ревматологи избегают назначать колхицин. Как Вам удается найти компромисс?

— Если мы считаем, что развитие перикардита связано с обострением основного заболевания, то корректируем противовоспалительную терапию, а если перикардит не связан с обострением ИВРЗ, мы лечим пациентов как с «идиопатическим перикардитом».

Комментарий. По статистике, у пациентов с ИВРЗ поражение перикарда наблюдается от 5 до 80% случаев в зависимости от основного диагноза [12].

Насколько часто перикардит при отсутствии выпота удается диагностировать по ЭхоКГ? Используют ли УЗИ-специалисты термин «гиперэхогенность» при описании сухого перикардита?

— По нашим данным, «сухой» перикардит встречается в 40–50% случаев [13]. Для его характеристики многие УЗИ-специалисты используют термин «гиперэхогенность». Иногда эти данные коррелируют с признаками воспаления (отеком) перикарда.

Как часто для подтверждения перикардита в дополнении к ЭхоКГ приходится делать МРТ, в том числе с Т-картированием?

— В Италии, как и во многих других европейских странах, доступ к МРТ ограничен. Мы применяем МРТ только в сложных или атипичных случаях с сомнительными диагнозами (около 15% пациентов с перикардитом нашего кардиоцентра). Для такого дифференциального диагноза картирование не является необходимым. В моем центре есть такая возможность, но мы используем ее в основном для оценки поражения миокарда.

Используете ли вы наряду с оценкой скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ определение провоспалительных медиаторов, например ИЛ-1, ИЛ-1-рецепторного

антагониста, ИЛ-18 и ИЛ-6 для оценки эффективности лечения перикардита?

— В настоящее время определение концентрации цитокинов в сыворотке крови не рекомендуется. В клинической практике мы используем определение СРБ, СОЭ и реже — сывороточного амилоидного белка А.

Бывает ли у вас ситуация, когда врачи общей практики и кардиологи избегают назначения колхицина и оставляют его назначение на усмотрение ревматолога?

— Колхицин в настоящее время все чаще используется кардиологами, а в Италии он зарегистрирован по показанию «перикардит» и поддерживается Национальной системой здравоохранения.

Как пациенты в Италии получают ингибиторы ИЛ-1 при идиопатическом перикардите? Разрешен ли препарат законодательно или назначается off-label, нужен ли специальный консилиум для его назначения?

— В Италии анакинра предоставляется Национальной системой здравоохранения в соответствии со специальным законом (Закон 648), разрешающим использование незарегистрированного препарата по показаниям при доказанной эффективности и отсутствии альтернативных методов лечения. Это в первую очередь относится к пациентам с ГК-зависимыми и резистентными к колхицину формами перикардита.

Есть ли у Вас опыт назначения колхицина при перикардите у пациентов со злокачественными новообразованиями, не связанными с вовлечением сердца, и при полисерозите на фоне химиотерапии?

— Таким пациентам можно назначать ГК и колхицин в качестве паллиативной терапии для предотвращения/ограничения рецидивирующей тампонады сердца.

В рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 года колхицин указан как препарат с уровнем доказательности Ib. Много ли в вашей практике пациентов получают его по поводу ишемической болезни сердца (ИБС)? Что это за пациенты?

— Эта рекомендация была очень ограниченной: для применения препарата обычно требуются уровень доказательности I или IIa. Я считаю эти рекомендации ошибочными. Например, в США колхицин одобрен FDA (Food and Drug Administration), а в Италии колхицин назначают off-label для профилактики сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с риском развития связанных с атеросклерозом кардиоваскулярных событий, несмотря на адекватный контроль традиционных факторов риска. Мы надеемся вскоре получить регистрацию и официальные показания для назначения колхицина у этих пациентов. В клинических исследованиях LoDoCo-2 [14] и COLCOT [15] доказана эффективность колхицина в дополнение к стандартной антиатеросклеротической и антигипертензивной терапии, независимо от уровня СРБ.

Комментарий. Исследование LoDoCo2 (n=5522) включало пациентов с хронической стабильной ИБС (84% ранее перенесли острый коронарный синдром), которым проводилась терапия колхицином 0,5 мг/день или плацебо. Длительность наблюдения составила 29 месяцев. Частота достижения «первичных конечных точек» (сердечно-сосудистая летальность, инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт или коронарная реваскуляризация, вызванная ишемией) в группе пациентов, получавших колхицин, была на 31% меньше, чем в группе плацебо. В исследовании COLCOT (n=4745) колхицин

применялся у пациентов спустя <30 дней после ИМ в дополнение к стандартной терапии. За 23 месяца наблюдения в сравнении с плацебо было отмечено снижение риска острого коронарного синдрома на 50%, мозгового инсульта — на 76%, смерти от сердечно-сосудистых причин — на 16%, повторного инфаркта миокарда — на 17%. Анализ экономической эффективности показал, что добавление колхицина к стандартному лечению снижало общие затраты на одного пациента на 47%, а в течение всей жизни — на 69%; отмечено увеличение продолжительности жизни (с поправкой на качество жизни) с 1,30 до 1,34 [16].

Когда можно ожидать обновления рекомендаций по лечению перикардита?

— Рекомендации ESC будут обновлены в 2025 году. В настоящее время мы активно над ними работаем. Я буду готов обсуждать их на страницах журнала «Научно-практическая ревматология» после публикации.

Обсуждение продемонстрировало общий взгляд на проблемы диагностики и терапии перикардита, важность применения препаратов, подавляющих развитие аутовоспаления, связанного с активацией врожденного иммунитета, а также важность междисциплинарного сотрудничества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Mann DL. The emerging field of cardioimmunology: Past, present and foreseeable future. *Circ Res*. 2024;134(12):1663-1680. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323656
- Abbate A, Weber B, Garschick M, Adamo L, Beavers C. Inflammation and heart diseases: Immunology, cardiology, and rheumatology. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024;83(5):361-363. doi: 10.1097/FJC.0000000000001531
- Imazio M. Medical therapy of pericarditis: tips and tricks for clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2024;25(6):420-425. doi: 10.2459/JCM.0000000000001618
- Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, Imazio M, Klein AL. Pericardial diseases in COVID-19: A contemporary review. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):90. doi: 10.1007/s11886-021-01519-x
- Ghantous E, Szekely Y, Lichter Y, Levi E, Taieb P, Banai A, et al. Pericardial involvement in patients hospitalized with COVID-19: Prevalence, associates, and clinical implications. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e024363. doi: 10.1161/JAHA.121.024363
- Corrao G, Franchi M, Cereda D, Bortolan F, Leoni O, Vignati E, et al. Increased risk of myocarditis and pericarditis and reduced likelihood of severe clinical outcomes associated with COVID-19 vaccination: A cohort study in Lombardy, Italy. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):844. doi: 10.1186/s12879-022-07823-3
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
- Сукмарова ЗН, Овчинников ЮВ, Гудима ГО, Ибрагимова ФМ, Афонина ОВ, Мачкалян КЭ. Усиление эхо-сигнала от перикарда у реципиентов вакцин против SARS-CoV-2. *Инфекционные болезни*. 2021;19(4):43-50. [Sukmarova ZN, Ovchinnikov YuV, Gudima GO, Ibragimova FM, Afonina OV, Machkalyan KE. Hyperechogenic signal from the pericardium after vaccination against SARS-CoV-2. *Infectious Diseases*. 2021;19(4):43-50. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2021-4-43-50
- Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61
- Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Dominelli A, Natale G, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: Implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation*. 2011;123(10):1092-1097. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986372
- Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. *Heart*. 2011;97(22):1882-1892. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300054
- Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: A management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1042-1046. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.055
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-410. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
- Samuel M, Tardif JC, Khairy P, Roubille F, Waters DD, Grégoire JC, et al. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(5):486-495. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa045

Современные представления о диагностике и лечении остеопороза у детей

Н.В. Торопцова¹, И.П. Никишина¹, 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 20.02.2024
Принята 05.07.2024

Остеопороз (ОП) — это заболевание, характеризующееся снижением прочности кости, приводящим к повышению риска переломов. В основе хрупкости костей у детей могут лежать генетические нарушения, хронические заболевания или применение для их лечения препаратов, отрицательно влияющих на костный метаболизм. В статье рассматривается современная классификация ОП у детей, подходы к его диагностике, роль денситометрического обследования в постановке диагноза.

Основной целью профилактики и лечения ОП является достижение более высокого пика костной массы, улучшение микроархитектоники костей, а также, как и у взрослых, снижение риска переломов, предотвращение деформаций скелета, улучшение подвижности, независимости и качества жизни. Представлены рекомендации по изменению образа жизни, включая адекватное потребление кальция и витамина D, приему антирезорбтивных препаратов, а также по ведению детей с ОП.

Ключевые слова: педиатрия, остеопороз, здоровье костей, денситометрия, диагностика остеопороза, лечение остеопороза, бисфосфонаты

Для цитирования: Торопцова НВ, Никишина ИП, Насонов ЕЛ. Современные представления о диагностике и лечении остеопороза у детей. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):369–376.

CURRENT CONCEPT OF OSTEOPOROSIS DIAGNOSIS AND TREATMENT IN CHILDREN

Natalia V. Toroptsova¹, Irina P. Nikishina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Osteoporosis (OP) is a disease characterized by a decrease in bone strength, leading to an increased risk of fractures. Bone fragility in children may be due to genetic disorders, chronic underlying conditions or taking medications that negatively affect bone metabolism. The article considers the modern classification of OP in children, approaches to its diagnosis, the role of dual-energy X-ray absorptiometry for diagnosis.

The main goal of OP prevention and treatment is to achieve a higher peak of bone mass, improve bone microarchitecture, and, as in adults, reduce the risk of fractures, prevent skeletal deformities, improve mobility, independence and quality of life. Recommendations for lifestyle changes are presented, including adequate calcium intake and vitamin D, taking antiresorptive drugs, as well as prospective management of children with OP.

Key words: pediatrics, osteoporosis, bone health, densitometry, diagnosis of osteoporosis, treatment of osteoporosis, bisphosphonates

For citation: Toroptsova NV, Nikishina IP, Nasonov EL. Current concept of osteoporosis diagnosis and treatment in children. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):369–376 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-369-376

В последние годы возросло признание необходимости разработки формулировки определения остеопороза (ОП) у детей. Это связано с важными достижениями в понимании генетической основы хрупкости костей, естественного течения и предикторов переломов при хронических состояниях, с использованием препаратов, воздействующих на костную ткань у детей, а также с включением скрининга здоровья костей для популяций высокого риска в клинические рекомендации по отдельным хроническим заболеваниям.

К 18 годам достигается примерно 95% от размера и костной массы скелета взрослого человека [1]. Поэтому детство — это очень важное время для формирования крепкого опорно-двигательного аппарата. Факторами, влияющими на структуру и качество костей, являются генетический фон, функция внутренних органов, хронические системные заболевания и лекарственные препараты, применяемые для их лечения, мышечные расстройства, а также нарушения обмена веществ.

Классификация форм остеопороза у детей

В настоящее время принято различать три формы ОП у детей: первичный (возникающий на фоне моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, контролирующих костный обмен, и ювенильный идиопатический) и вторичный (рис. 1)

Первичный ОП обычно возникает на фоне моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, контролирующих

• Первичный остеопороз:

- на фоне моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, контролирующих костный обмен;
- ювенильный идиопатический остеопороз (диагноз исключения).

• Вторичный остеопороз:

- на фоне соматического заболевания;
- на фоне приема лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен.

Рис. 1. Классификация форм остеопороза у детей

костный метаболизм, таких как несовершенный остеогенез (НО), синдром Марфана, остеопороз-псевдоглиома, синдром Лойса — Дитца, спондилоэпифизарная дисплазия и др. Дети с первичным ОП представляют гетерогенную группу с широким спектром скелетных и внескелетных проявлений, а течение заболевания у них варьирует от легких до летальных форм.

Наиболее распространенным вариантом является НО, при этом к настоящему времени уже было идентифицировано более 24 генов, которые его вызывают [2]. Основными клиническими особенностями НО являются рецидивирующие переломы, деформация скелета, низкий рост, голубые склеры, аномалии зубов, потеря слуха и гипермобильность суставов; однако симптомы могут различаться в зависимости от типа болезни [3]. Наследование наиболее частых вариантов НО является аутосомно-доминантным (типы 1–5; из них 85–90% обусловлены мутациями генов *COL1A1*, *COL1A2* или *IFITM5*), тогда как более редкие формы имеют аутосомно-рецессивное или X-сцепленное наследование [3–5].

Ювенильный идиопатический ОП (ЮИОП) представляет собой состояние с неизвестной патофизиологией и характеризуется болью в спине и/или нижних конечностях и затруднениями при ходьбе, а также компрессионными переломами позвонков (ПП) и переломами длинных трубчатых костей. Симптомы появляются незаметно и обычно возникают до полового созревания, после наступления которого их выраженность может уменьшиться [6, 7]. В отличие от большинства вариантов ОП, связанных с генетическими факторами, здесь нет семейного анамнеза, внескелетных проявлений и нарушений роста ребенка. Ожидается, что с дальнейшими достижениями молекулярной генетики частота ЮИОП уменьшится. На сегодняшний день диагноз ЮИОП остается клиническим и основан на исключении других причин ОП [6, 7].

Вторичный, или приобретенный, ОП развивается у детей при хронических системных заболеваниях как осложнение самого заболевания или его лечения. Наиболее частыми причинами являются иммуновоспалительные, гематологические и онкологические заболевания, эндокринопатии, расстройства желудочно-кишечного тракта, болезни почек, обездвиженность на фоне мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) и детского церебрального паралича, а также прием таких препаратов, как глюкокортикоиды (ГК), противосудорожные средства, химиотерапия [8].

Диагностика остеопороза у детей

Основное проявление ОП — это низкоэнергетические переломы. Известно, что переломы в детстве встречаются часто с учетом высокой физической активности и повышенного риска травматизации: около половины детей переносят по крайней мере один перелом до взросления [9, 10], при этом более чем у 20% из них случаются повторные переломы [11]. Общий риск переломов в период от рождения до 16 лет колеблется от 42% до 64% для мальчиков и от 27% до 40% для девочек [10]. Все эпидемиологические исследования показали, что наиболее частой локализацией переломов является предплечье, на которое приходится почти половина всех случаев [10, 12]. До 65% всех переломов длинных костей в детстве связаны с верхними и от 7% до 28% — с нижними конечностями [10]. Частота переломов в детском возрасте выше, чем во взрослой жизни,

1. Сочетание МПК по Z-критерию ≤ -2 СО и наличия ≥ 2 переломов длинных трубчатых костей в возрасте до 10 лет или ≥ 3 переломов длинных трубчатых костей в любом возрасте до 19 лет;
- или
2. ≥ 1 компрессионного перелома позвонков, возникшего без высокоэнергетической травмы или локального заболевания, независимо от МПК по Z-критерию.

Рис. 2. Критерии диагностики остеопороза у детей: МПК — минеральная плотность кости; СО — стандартное отклонение

что, предположительно, является результатом дисбаланса в течение периода роста между механическими воздействиями, вызывающими напряжение костной ткани (мышечные усилия и линейный рост), и адаптивными изменениями в структуре кости, которые способствуют укреплению кости в ответ на напряжение тканей [13].

На протяжении многих лет педиатрическая секция Международного общества по денситометрии (ISCD, International Society for Clinical Densitometry) стремилась к созданию определения детского ОП, которое позволило бы отличать детей с «...врожденными проблемами скелета, приводящими к хрупкости костей» от детей, у которых наблюдаются переломы в результате типичных детских игр и занятий спортом [14, 15]. В 2013 г. обновленные рекомендации ISCD по диагностике ОП у детей гласят, что диагноз не должен основываться только на денситометрических критериях, но требует наличия клинически значимого перелома в анамнезе [14].

Критерии ОП включают наличие низкотравматичного компрессионного ПП без необходимости наличия низкой минеральной плотности кости (МПК). Это позволило признать патологическую природу такого перелома у детей.

При отсутствии ПП для постановки диагноза требуется наличие как клинически значимых низкотравматичных переломов длинных трубчатых костей в анамнезе, так и низкой МПК по Z-критерию ($\leq -2,0$ стандартных отклонений (СО); рис. 2). У детей с задержкой линейного роста и развития результаты исследований МПК поясничных позвонков и по программе «Все тело» должны анализироваться с учетом абсолютного роста или костного возраста или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающих специфические для возраста, пола и роста Z-критерии. В определении дополнительно отмечается, что Z-критерий $> -2,0$ СО в этом контексте «не исключает возможности хрупкости скелета и повышенного риска переломов» [14].

Это определение ОП, данное экспертной группой ISCD, обеспечивает защиту от гипердиагностики и ненужного лечения детей, у которых нет истинной хрупкости скелета, что важно, поскольку наиболее широко используемые препараты при ОП у детей следует применять с осторожностью. В то же время сложность определения низкоэнергетической травмы была основным препятствием для выявления детей с врожденной хрупкостью скелета, а также детей с вторичным ОП, например, вследствие приема ГК. В частности, ожидание второго (или третьего) перелома длинных трубчатых костей или низкой МПК при денситометрии у ребенка с одним низкоэнергетическим переломом может приводить к тому, что неоправданно откладывается начало лечения в группе высокого риска, где даже один перелом может изменить жизнь и привести к инвалидизации [16].

В настоящее время низкоэнергетический перелом определяется по-разному. Так, критерии ISCD 2013 г. относят к ним переломы, возникшие вне дорожно-транспортных происшествий или при падении с высоты 10 футов (3 м) или меньше [14]. В отношении падений при хронических заболеваниях использовалось более консервативное определение — падение из положения стоя или ниже со скоростью, не превышающей скорость ходьбы [17]. В то же время важно помнить, что дети с переломами при высокоэнергетической травме также могут иметь хрупкие кости, поэтому скрининг на наличие ОП у таких детей как, например, у имеющих голубые склеры или несовершенный дентиногенез, даже при таком переломе является оправданным.

Дополнительной проблемой при определении ОП является включение порога МПК по Z-критерию, который варьирует на целых 2 СО для конкретного ребенка в зависимости от референсной базы данных, установленной на рентгеновских остеоденситометрах фирм Hologic (США) и Lunar Medical (Великобритания) [18]. Еще одним моментом, на который хотелось бы обратить внимание педиатров, является то, что у детей с хрупкостью костей могут происходить остеопоротические переломы при Z-критерии $>-2,0$ СО [19]. Поэтому предлагается рассматривать МПК по Z-критерию в континууме, который напрямую коррелирует с прочностью костей, но без диагностических ограничений [16].

Клиническое обследование

У ребенка с подозрением на ОП необходимо тщательно собрать анамнез. Следует изучить перенесенные переломы (количество, локализацию, уровень травмы и рентгенологические особенности). Наличие боли в спине может быть признаком ПП. Даже один низкотравматичный перелом длинной трубчатой кости может представлять собой серьезное остеопоротическое событие у детей с первыми проявлениями НО [20] или МДД [21]. Переломы нижних конечностей, как правило, оказывают наибольшее влияние на повседневную жизнь из-за неблагоприятного воздействия на подвижность. Переломы бедренной кости вызывают особую тревогу, но даже одиночный перелом большеберцовой или плечевой кости может представлять собой проявление ОП у лиц из группы риска и должен потребовать тщательного анализа механизма травмы. Переломы предплечья настолько распространены у детей, что, как правило, основанием для проведения всесторонней оценки состояния костей являются лишь повторные переломы в этом месте, если только отсутствуют известные факторы риска или классические стигматы НО, такие как голубые склеры, аномалия зубов, нарушение роста, деформации костей. Оскольчатые переломы и переломы с атипичным смещением также имеют большое значение независимо от локализации в длинных трубчатых костях, особенно когда они возникают при отсутствии травмы.

Переломы плоских костей (лопатки, грудины, черепа и ребер) обычно возникают в результате серьезной травмы и вызывают тревогу, когда они низкотравматичные. «Псевдопереломы» ребер и лопаток, также известные как «зоны рыхлости», являются типичными признаками рахита и остеомалиции и требуют проведения обследования на предмет нарушения минерального обмена. Учитывая совершенно разные подходы к лечению,

исключение рахита является первым шагом в медицинской оценке любого низкотравматичного перелома.

В популяции ПП при отсутствии травмы у детей встречаются крайне редко [9], в то время как при НО их выявляют в 75% случаев из-за мутации в гене *COL1A1* [22], при лейкемии — у одной трети детей [17], а у мальчиков с МДД, получавших ГК, — более чем в 50% случаев [23]. Тот факт, что ПП может быть признаком серьезных системных заболеваний, таких как лейкемия и иммуновоспалительные болезни, подчеркивает важность рекомендации ISCD 2013 г. о том, что даже единичный ПП является проявлением ОП у детей [16].

Кроме того, необходимо собрать подробный анамнез сопутствующих заболеваний и сведения об используемых лекарственных препаратах, физической активности, диете, росте и половом созревании, а также семейный анамнез (например, информацию о переломах у родственников первой степени родства, потере слуха и др.).

Физикальное обследование должно состоять из антропометрии, включая измерение окружности головы и оценки пропорций тела, осмотра зубов, склер, кожи, суставов и позвоночника, выявления деформации конечностей, расширения запястий и лодыжек, болезненности позвоночника.

Лабораторное обследование

Каждому ребенку, у которого подозревается наличие ОП, следует провести лабораторное обследование, включающее общеклинический и биохимический анализ с определением в сыворотке крови уровня кальция, фосфора, магния, креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и паратормона, а также концентрации кальция, фосфора и креатинина в моче. Результаты биохимического анализа позволяют исключить нарушения минерализации костей (все виды рахита/остеомалиции), в то же время диагноз ОП на их основании поставить нельзя. Для выявления моногенных заболеваний, проявляющихся хрупкостью костей, необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования.

Маркеры костного обмена не являются частью стандартного обследования для выявления ОП у детей, так как они тесно коррелируют со скоростью роста и поэтому их трудно интерпретировать [24].

Денситометрическое обследование

Основными локализациями определения МПК у детей являются поясничный отдел позвоночника (L_1-L_4) и все тело без включения головы [25]. Значения, полученные с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) для детей, выражаются в виде Z-критерия с учетом возраста и пола. Для расчета Z-критерия необходимо использовать референсные педиатрические данные, которые доступны для определения МПК в L_1-L_4 у детей любого возраста, а для всего тела без включения головы — у детей старше 3 лет [26].

В 2019 г. рекомендации ISCD были обновлены [27]: эксперты дополнили области измерения МПК, включив дистальный отдел предплечья, проксимальный отдел бедра и латерально-дистальный отдел бедренной кости у детей, которым необходима дополнительная информация

для принятия клинических решений или у которых невозможно провести обследование позвоночника или всего тела. Однако определение МПК в проксимальном отделе бедренной кости не является надежным методом оценки минерализации костной ткани у растущих детей вследствие значительной вариабельности скелетного развития и отсутствия воспроизводимых регионов интереса при денситометрическом исследовании.

Следует помнить, что дети с низким ростом и/или задержкой полового созревания будут иметь МПК, искусственно заниженную по Z-критерию относительно соответствующих возрасту референсных данных. Чтобы лучше оценить МПК у таких детей, были разработаны методы коррективы Z-критерия с поправкой на рост и костный возраст [28].

Рентгенография

Рентгенография используется для выявления ПП и сколиоза. В отличие от рекомендаций для взрослых, где боль в спине сама по себе не является показанием для проведения визуализации, боковую визуализацию позвоночника (грудных и поясничных позвонков) следует проводить всем детям с подозрением на ОП для выявления асимптомных ПП [29]. ПП обычно оценивают с помощью полуколичественного метода Н.К. Genant и соавт. [30]. Этот метод основан на определении потери высоты тела позвонка и визуальной оценке морфологических изменений. Потеря высоты позвонков более чем на 20% указывает на наличие ПП, при этом потеря высоты на 20–25% определяется как перелом легкой, на 26–40% — как перелом умеренной, >40% — как перелом тяжелой степени.

Современные модели аппаратов DXA могут использоваться у детей для выявления ПП с помощью специальной программы Vertebral Fracture Assessment (VFA), при этом доза радиации, которую получает ребенок, ниже, чем при проведении боковой рентгенографии позвоночника [27, 31].

Другие методы диагностики, такие как магнитно-ядерный резонанс, компьютерная томография, количественное ультразвуковое исследование, в настоящее время не верифицированы и не рекомендуются для использования в детской популяции.

Лечение остеопороза у детей

ОП и связанные с ним переломы могут снижать качество жизни и приводить к инвалидизации ребенка, поэтому необходимо как можно раньше выявлять детей с переломами, особенно с ПП, а также проводить мероприятия, направленные на предотвращение будущих переломов, улучшение функции и подвижности, а также на уменьшение боли в позвоночнике.

Большинству врачей общей практики трудно решить, начинать ли лечение детей и когда это делать. Спектр связанных с ОП заболеваний широк, поэтому не существует единой стратегии, подходящей для всех, и требуется мультидисциплинарный подход. Важными факторами, которые следует учитывать, являются среди прочего наличие симптомов (например, скелетно-мышечной боли), характер и тяжесть любого основного заболевания, уровень подвижности и возможность спонтанного или медикаментозного выздоровления.

Общие рекомендации

У детей из групп риска наличия ОП следует оптимизировать питание, физическую активность и стабилизировать течение основного заболевания, которое может приводить к нарушению состояния костной ткани и переломам, а также увеличивать риск падений.

Соответствующее возрасту потребление кальция и других макро- и микроэлементов (табл. 1), а также витамина D необходимо для нормальной минерализации костей, профилактики и лечения рахита/остеомаляции.

Концентрацию 25(OH)D следует поддерживать на уровне выше 30 нг/мл (75 нмоль/л). В связи с высокой распространенностью недостаточности и дефицита витамина D у детей, проживающих на всей территории России, следует рассмотреть возможность приема добавок витамина D (табл. 2) [33].

Таблица 1. Нормы физиологической потребности в макро- и микроэлементах у детей и подростков России, мг/сут. [32]

Возраст	Кальций	Фосфор	Магний	Цинк	Медь
0–3 мес.	400	300	55	3	0,3
4–6 мес.	500	400	60	3	0,3
7–12 мес.	600	500	70	4	0,5
От 1 года до <3 лет	800	700	80	5	0,5
От 3 до <7 лет	900	800	200	8	0,6
От 7 до <11 лет	1100	1100	250	10	0,7
От 11 до <14 лет	1200	1200	300	12	0,8
14–18 лет	1200	1200	400	12	1,0

Таблица 2. Рекомендации по дозам колекальциферола для профилактики гиповитаминоза D у детей и подростков России, МЕ/сут. [33]

Возраст	Профилактическая доза	Профилактическая доза для Европейского Севера России
От 0 до <6 мес.	1000	1000
От 6 до <12 мес.	1000	1500
От 1 до <3 лет	1500	1500
3–18 лет	1000	1500

Дети с ОП должны выполнять физические упражнения, не приводящие к увеличению риска падений, и включать упражнения для улучшения мышечной силы, координации, баланса и коррекции мышечных контрактур [34].

У детей, страдающих вторичным ОП, лечение основного заболевания и оптимизация дозы остеотоксических препаратов необходимы для спонтанного выздоровления [8]. При хронических заболеваниях часто наблюдается задержка роста и полового созревания или даже гипогонадизм, что потенциально может ухудшить набор костной массы. Мониторинг роста и полового развития и, в конечном итоге, индукция полового созревания помогут улучшить состояние костей в таких случаях.

Медикаментозная терапия остеопороза у детей

В настоящее время нет препаратов, разрешенных для лечения ОП у детей. Все лекарственные средства применяются «off-label».

Наиболее широко при ОП у детей используются бисфосфонаты (БФ). Они представляют собой синтетические аналоги пирофосфата, побочного продукта клеточного метаболизма, и обладают очень высоким сродством к костному минералу, связываясь с кристаллами гидроксиапатита и ингибируя его распад, тем самым эффективно подавляя резорбцию костной ткани. Модификация химической структуры БФ определяет их силу, делая связывание с гидроксиапатитом костей более значительным, и объясняет, почему разные БФ имеют различную эффективность и схемы дозирования. Около 50% принятого БФ быстро выводится почками, а остальные 50% поглощаются скелетом. Важнейшей фармакологической особенностью всех БФ является их чрезвычайно высокое сродство к костной ткани. Это позволяет БФ достигать высокой локальной концентрации по всему скелету.

В результате снижения резорбции кости и продолжающегося костеобразования костная масса и прочность кости увеличиваются с течением времени при лечении БФ. На рентгенограммах пациентов, получавших БФ, виден ленточный метафизарный склероз, который не влияет на рост костей. Однако длительное применение БФ может задерживать рост хрящевой пластины в зрелой кости и снижать костный обмен, что приводит к риску атипичных («стрессовых») переломов. Поэтому необходимы перерывы в лечении, чтобы обеспечить восстановление ремоделирования кости [8].

БФ можно назначать перорально и внутривенно, хотя пероральное введение может быть менее эффективным и, следовательно, его лучше использовать для детей с более легким течением ОП. Также часто описывается эзофагит, возникающий в результате перорального приема БФ. Чтобы снизить этот риск, ребенок должен сохранять вертикальное положение в течение как минимум 30 мин после приема перорального БФ, но для отдельных категорий пациентов это может быть очень сложно.

При внутривенном введении БФ у подавляющего большинства пациентов наблюдается реакция острой фазы (в основном после первого введения), характеризующаяся лихорадкой, тошнотой и недомоганием, которая обычно проходит самостоятельно и может быть купирована парацетамолом [35, 36]. У меньшей части детей могут возникнуть более серьезные неблагоприятные реакции, такие как гипокальциемия, увеит, диарея, рвота и (у младенцев) респираторный дистресс [37]. Введение БФ также было связано с задержкой заживления костей после остеотомии и интрамедуллярных процедур, а также с изменением формы существующих переломов у пациентов с НО [38].

Проведенные исследования показали положительное влияние БФ на плотность костей у детей с ревматическими заболеваниями и другими хроническими заболеваниями [39]. Так, терапия памидроном в дозе 1 мг/кг внутривенно с 2-месячными интервалами в течение 1–2 лет значительно увеличила МПК поясничного отдела позвоночника по Z-критерию по сравнению как с исходными показателями, так и с динамикой МПК в контрольной группе. Не было отмечено эпизодов гипокальциемии и аллергических реакций, но у троих детей развилась гриппоподобная реакция в течение первых 24 ч после первого введения препарата [40]. М.Л. Bianchi и соавт. [41] сообщили об увеличении МПК на 15% по сравнению с исходным уровнем после 1 года приема 5 мг алендроната ежедневно у 38 детей

с ревматическими заболеваниями, у 33 из которых был ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), системная красная волчанка (СКВ) или ювенильный дерматомиозит, и они получали длительное лечение ГК. В другой работе 22 ребенка с глюкокортикоидным ОП, 17 из которых имели ЮИА, СКВ или воспалительное заболевание кишечника, получали алендронат 1 раз в неделю в дозе 1–2 мг/кг или плацебо (медиана длительности наблюдения 2,1 года). Было выявлено статистически значимое увеличение объемной МПК поясничного отдела (на основе измерения DXA и оценки объема позвоночника в L_2-L_4) и снижения уровня маркера костной резорбции, а также не отмечалось нарушения роста костей [42]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность золедроновой кислоты в дозе 0,05 мг/кг один раз в 6 мес. у детей с глюкокортикоидным ОП. Было продемонстрировано значительное увеличение МПК по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника по сравнению с плацебо после 1 года лечения. В группе, получавшей золедроновую кислоту, новых ПП не наблюдалось, в то время как они произошли у 2 (12,5%) детей, получивших плацебо. После первого введения отмечалось два случая асимптомной гипокальциемии и один — гипофосфатемии. Гриппоподобная реакция в основной группе была зарегистрирована у 22%, в то время как в группе плацебо — у 6% детей [43].

Противопоказаниями к применению БФ у детей являются почечная недостаточность, нелеченый гиповитаминоз D или гипокальциемия [44].

Хотя положительное влияние БФ на МПК у детей с вторичным ОП было продемонстрировано в различных исследованиях, текущие данные недостаточны для поддержки их использования у детей только для лечения низкой МПК.

Деносумаб

Деносумаб — это человеческие моноклональные антитела, вводимые подкожно, которые, как и БФ, ингибируют резорбцию кости. Деносумаб связывается с лигандом рецептора ядерного фактора κB (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), имитируя действие остеопротегерина и приводя к снижению костного обмена [45]. Деносумаб не внедряется в костный матрикс, поэтому его эффекты быстро обратимы после прекращения лечения.

Мало что известно о риске, связанном с применением деносумаба у детей. Первое клиническое исследование при НО было остановлено из-за рикошетной гиперкальциемии после прекращения лечения [46]. Также высказывались опасения по поводу линейного роста и заживления переломов из-за мощного влияния деносумаба на ремоделирование кости. Так, метафизарный склероз и сохранение кальцифицированного хряща в зонах роста вследствие введения деносумаба потенциально могут оказывать негативное влияние на рост и форму костей [47].

У детей, получавших деносумаб по поводу гигантоклеточной опухоли кости, были зарегистрированы два случая остеонекроза челюсти. Кроме того, у этих двух детей после прекращения лечения препаратом развилась тяжелая гиперкальциемия с острой почечной недостаточностью. Поэтому требуется тщательный мониторинг уровня кальция в сыворотке и в моче у детей после прекращения лечения деносумабом [48–50].

До сих пор деносумаб не имеет педиатрической лицензии и не является препаратом первой линии у детей и подростков, страдающих ОП. Тем не менее, он может использоваться не по показаниям у пациентов с почечной недостаточностью, а также при недостаточной эффективности или возникновении тяжелых нежелательных реакций на БФ, если использовать его с особой осторожностью [51].

Ромосозумаб

Ромосозумаб — ингибитор склеростина — представляет собой новый класс моноклональных антител, которые посредством связывания со склеростином оказывают двойное воздействие на метаболизм костной ткани, ингибируя резорбцию кости и усиливая костеобразование. До сих пор не существует лицензированных показаний для применения ромосозумаба у детей, но в настоящее время проводятся международные исследования по оценке препарата у детей, страдающих НО [52].

Глюкокортикоидный остеопороз у детей

В 2023 г. представлены новые клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП, один из разделов которых посвящен детям от 4 до 17 лет [53]. Экспертная панель ACR дала определение высокого риска переломов у детей (наличие низкотравматических переломов и прием ГК в дозе $\geq 0,1$ мг/кг/сут. в течение >3 мес.) и условно рекомендует назначать только пероральные или внутривенные БФ, так как другие антиостеопоротические препараты недостаточно изучены в этой молодой возрастной группе с открытыми пластинами роста. Детям и подросткам без переломов в анамнезе условно рекомендуется прием кальция, витамина D, лечебная физкультура, при этом пероральные или внутривенные БФ не назначаются [53].

Хирургические вмешательства

Наряду с консервативными подходами и фармакологическим лечением иногда необходимо хирургическое вмешательство для коррекции деформаций и улучшения функции конечностей (корректирующая остеотомия и интрамедуллярная стержневая фиксация) или для лечения прогрессирующего сколиоза и кифоза позвоночника с целью профилактики легочной недостаточности, боли и предотвращения инвалидности.

Наблюдение за детьми с остеопорозом

Дети с риском развития или наличием ОП требуют тщательного наблюдения у педиатра для раннего выявления новых переломов, своевременного назначения терапии в случае необходимости и предотвращения необратимых деформаций костей.

Переоценка целесообразности продолжения лечения проводится ежегодно по результатам повторной оценки боли в костях, переломов, изменения формы позвонков, активности основного заболевания, приема остеотоксических препаратов, оставшегося потенциала роста и результатов денситометрического обследования [51]. У детей, получающих высокие дозы и длительный курс ГК, МПК с помощью

DXA можно определять исходно, а затем ежегодно в течение периода лечения. Рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции или VFA при рентгеновской денситометрии следует проводить исходно и ежегодно, если были ПП и проводится непрерывная терапия высокими дозами ГК, отмечаются уменьшение двигательной активности и/или плохой контроль основного заболевания, а также при возникновении боли в спине или снижении МПК по Z-критерию на 0,5 СО и более при двух последовательных измерениях [53,54].

Преимущество при переходе из детского во взрослый сегмент организации медицинской помощи

В целом, с точки зрения организационных и клинических аспектов, переход от педиатрической к взрослой медицинской службе является сложной задачей. Что касается лечения ОП, нет единого мнения относительно оптимальных сроков перехода, но большинство пациентов предпочитают перевод в возрасте 18–24 лет [55].

После перехода во взрослый сегмент здравоохранения возможно уменьшение частоты посещений поликлиники и введения БФ, если достигнут рост взрослого человека, завершено пубертатное развитие и когнитивные функции адекватны. Однако 18-летние подростки и «юные взрослые», у которых еще полностью не завершены процессы костеобразования, роста и пубертатного развития, требуют наблюдения и должны лечиться в соответствии с педиатрическими рекомендациями. Следует отметить, что показания к лечению у детей и взрослых, а также дозировка внутривенных БФ различаются. Например, золедроновую кислоту детям обычно назначают по 0,05 мг/кг 2 раза в год (максимальная доза — 4 мг); однако взрослым дозу 5 мг назначают ежегодно независимо от веса. Пациенты и медицинские работники должны знать, что, несмотря на предыдущее введение БФ, реакция острой фазы может (повторно) возникнуть при введении более высокой дозы. Кроме того, на этих пациентов не распространяются рекомендации по ОП, разработанные для женщин в постменопаузе и для мужчин старше 50 лет [55].

Заключение

В данной статье представлены общие вопросы, касающиеся проблемы ОП у детей и подростков, однако в клинической практике врачей разных медицинских специальностей важно учитывать патогенетические особенности как первичного, так и вторичного ОП, обусловленные вкладом заболеваний (эндокринологических, генетических, ревматических, онкологических, гематологических), послуживших фоном для развития ОП и их терапии. Повышение осведомленности об ОП среди педиатров имеет важное значение, поскольку как генетические, так и приобретенные заболевания, нарушающие костный обмен, приводят к переломам и ухудшению качества жизни детей и подростков, что требует раннего выявления лиц, нуждающихся в профилактических и лечебных мероприятиях. У педиатров есть возможность способствовать достижению более высокого пика костной массы у детей с ОП.

Лечение ОП требует мультидисциплинарного подхода, а варианты лечения включают консервативные меры, реабилитацию с помощью физиотерапии и трудотерапии,

медикаментозное лечение, ортопедическую хирургию и ортопедические устройства. Выбор лечения и/или комбинации методов лечения должен учитывать характер и тяжесть заболевания, а также потребности каждого ребенка и, таким образом, быть персонализированным. Требуется тщательное последующее наблюдение для выявления и мониторинга ПП, а также для предотвращения снижения МПК у нелеченых детей из группы риска. Дети обладают уникальной способностью к спонтанному и медикаментозному выздоровлению, включая изменение формы позвонков. Основной целью терапии ОП у детей остается создание более прочного скелета для взрослой жизни.

Создание переходных клиник между педиатрической и взрослой помощью является успешной моделью для ком-

плексного обсуждения всех потребностей пациента, прежде чем он будет переведен под наблюдение во взрослую поликлинику.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: An estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1729-1739. doi: 10.1002/jbmr.412
- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet*. 2010;53:1-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.10.007
- Van Dijk FS. Genetics of osteoporosis in children. *Endocr Dev*. 2015;28:196-209. doi: 10.1159/000381046
- Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafe L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: From diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:14322. doi: 10.4414/sm.w.2016.14322
- Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta — A clinical update. *Metabolism*. 2018;80:27-37. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.001
- Bacchetta J, Wesseling-Perry K, Gilsanz V, Gales B, Pereira RC, Salusky IB. Idiopathic juvenile osteoporosis: A cross-sectional single-centre experience with bone histomorphometry and quantitative computed tomography. *Pediatr Rheumatol*. 2013;11:1-8. doi: 10.1186/1546-0096-11-6
- Franceschi R, Vincenzi M, Camilot M, Antoniazzi F, Freemont AJ, Adams JE, et al. Idiopathic juvenile osteoporosis: Clinical experience from a single centre and screening of *LRP5* and *LRP6* genes. *Calcif Tissue Int*. 2015;96:575-579. doi: 10.1007/s00223-015-9983-7
- Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):20. doi: 10.1186/s12969-020-0411-9
- Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: A study using the general practice research database. *J Bone Miner Res*. 2004;19(12):1976-1981. doi: 10.1359/JBMR.040902
- Clark EM. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(3):272-278. doi: 10.1007/s11914-014-0227-y
- Mäyränpää MK, Mäkitie O, Kallio PE. Decreasing incidence and changing pattern of childhood fractures: A population-based study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(12):2752-2759. doi: 10.1002/jbmr.155
- Fiscaletti M, Coorey CP, Biggin A, Briody J, Little DG, Schindeler A, et al. Diagnosis of recurrent fracture in a pediatric cohort. *Calcif Tissue Int*. 2018;103(5):529-539. doi: 10.1007/s00223-018-0449-6
- Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, Mirwald R, Faulkner R. The 'muscle-bone unit' during the pubertal growth spurt. *Bone*. 2004;34(5):771-775. doi: 10.1016/j.bone.2004.01.022
- Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):275-280. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004
- Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):6-21. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.002
- Ward LM, Weber DR, Munns CF, Höglér W, Zemel BS. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):2088-2097. doi: 10.1210/clinem/dgz294
- Ward LM, Ma J, Lang B, Ho J, Alos N, Matzinger MA, et al.; Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium. Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: Results of a six-year prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1435-1443. doi: 10.1002/jbmr.3447
- Kocks J, Ward K, Mughal Z, Moncayo R, Adams J, Höglér W. Z-score comparability of bone mineral density reference databases for children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4652-4659. doi: 10.1210/jc.2010-0677
- Ma J, Siminoski K, Also N, Halton J, Ho J, Lentle B, et al.; Canadian STOPP Consortium. The choice of normative pediatric reference database changes spine bone mineral density Z-scores but not the relationship between bone mineral density and prevalent vertebral fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1018-1027. doi: 10.1210/jc.2014-3096
- Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: Diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3607-3613. doi: 10.1007/s00198-016-3709-1
- Ma J, McMillan HJ, Karagüzel G, Goodin C, Wasson J, Matzinger MA, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int*. 2017;28(2):597-608. doi: 10.1007/s00198-016-3774-5
- Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in *COL1A1*. *J Bone Miner Res*. 2013;28(9):2001-2007. doi: 10.1002/jbmr.1942
- Singh A, Schaeffer EK, Reilly CW. Vertebral fractures in Duchenne muscular dystrophy patients managed with deflazacort. *J Pediatr Orthop*. 2018;38(6):320-324. doi: 10.1097/BPO.0000000000000817
- Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):281-294. doi: 10.1007/s001980070116
- Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, Fuleihan GEH, Kecskeemethy HH, et al. International Society for Clinical Densitometry X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The revised 2013 ISCD pediatric official

- positions. *J Clin Densitom.* 2014;17:225-242. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.003
26. Kalkwarf HJ, Abrams SA, DiMeglio LA, Koo WW, Specker BL, Weiler H. Bone densitometry in infants and young children: The 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014;17:243-257. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.002
 27. Weber DR, Boyce A, Gordon C, Hogler W, Keckskemethy HH, et al. The utility of DXA assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in the pediatric population: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom.* 2019;22:567-589. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.002
 28. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy X-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265-1273. doi: 10.1210/jc.2009-2057
 29. Alqahtani FF, Offiah AC. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. *Pediatr Radiol.* 2019;49:283-296. doi: 10.1007/s00247-018-4279-5
 30. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137-1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915
 31. Crabtree NJ, Chapman S, Hogler W, Hodgson K, Chapman D, Bebbington N, et al. Vertebral fractures assessment in children: Evaluation of DXA imaging versus conventional spine radiography. *Bone.* 2017;97:168-174. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.006
 32. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. М.:Педиатр;2017. [National program for optimizing the provision of vitamins and minerals to children in Russia. Moscow:Pediatr;2017. (In Russ.)].
 33. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.:Педиатр;2018. [National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: Modern approaches to correction". Moscow:Pediatr;2018. (In Russ.)].
 34. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Stark C, Struening N, Goebel O, Schoenau E. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014;14:445-453.
 35. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med.* 2007;356:1075-1076. doi: 10.1056/NEJMc062792
 36. Högl W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr.* 2004;145:701-704. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.066
 37. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004;35:231-234. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.008
 38. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005324. doi: 10.1002/14651858.CD005324.pub2
 39. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Min Res.* 2004;19:1779-1786. doi: 10.1359/jbmr.040814
 40. Acott PD, Wong JA, Lang BA, Crocker JF. Pamidronate treatment of pediatric fracture patients on chronic steroid therapy. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(3):368-373. doi: 10.1007/s00467-004-1790-8
 41. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: A prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1960-1966. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1960::AID-ANR6>3.0.CO;2-J
 42. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology.* 2005;44:813-818. doi: 10.1093/rheumatology/keh538
 43. Ward LM, Choudhury A, Alos N, Cabral DA, Rodd C, Sbrocci AM, et al. Zoledronic acid vs placebo in pediatric glucocorticoid-induced osteoporosis: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:5222-e5235. doi: 10.1210/clinem/dgab458
 44. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al.; Group ABMW. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:223-233. doi: 10.1111/jpc.13768
 45. Boyce AM. Denosumab: An emerging therapy in pediatric bone disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15:283-292. doi: 10.1007/s11914-017-0380-1
 46. Open-label extension denosumab study in children and young adults with osteogenesis imperfecta. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03638128. 2022.
 47. Wang HD, Boyce AM, Tsai JY, Gafni RI, Farley FA, Kasavubu JZ, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on human growth plates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:891-897. doi: 10.1210/jc.2013-3081
 48. Uday S, Gaston CL, Rogers L, Parry M, Joffe J, Pearson J, et al. Osteonecrosis of the jaw and rebound hypercalcemia in young people treated with denosumab for giant cell tumor of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:596-603. doi: 10.1210/jc.2017-02025
 49. Mariz BALA, Migliorati CA, Alves FA, Penteado FM, Carvalho NP Filho, Santos-Silva AR, et al. Successful denosumab treatment for central giant cell granuloma in a 9-year-old child. *Spec Care Dentist.* 2021;41:519-525. doi: 10.1111/scd.12588
 50. Horiuchi K, Kobayashi E, Mizuno T, Susa M, Chiba K. Hypercalcemia following discontinuation of denosumab therapy: A systematic review. *Bone Rep.* 2021;15:101148. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101148
 51. Ciancia S, Högl W, Sakkars RJB, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: How to treat and monitor? *Eur J Pediatr.* 2023;182(2):501-511. doi: 10.1007/s00431-022-04743-x
 52. Study to evaluate efficacy and safety of romosozumab compared with bisphosphonates in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05972551. 2023.
 53. 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
 54. Ward LM. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Why kids are different. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:576. doi: 10.3389/fendo.2020.00576
 55. Godbout A, Tejedor I, Malivoir S, Polak M, Touraine P. Transition from pediatric to adult healthcare: Assessment of specific needs of patients with chronic endocrine conditions. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:247-255. doi: 10.1159/000343818

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

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

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

Волчаночный нефрит: современные представления о терапии. (Часть II)

Е.А. Асеева¹, С.К. Соловьев¹, Н.Л. Козловская², А.А. Баранов³, Е.Л. Насонов^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 115000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁴ФГАОУ 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
²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba 117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6
³Yaroslavl State Medical University 115000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sechenov University)

Во второй части обзора представлены современные данные о стратегии терапии волчаночного нефрита с учетом морфологического класса поражения почек, особенностей течения и активности. Описаны подходы к мониторингу и оценке эффективности лечения, проблемы достижения полного и частичного почечного ответа. Дана характеристика классических и инновационных методов терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, лечение

Для цитирования: Асеева ЕА, Соловьев СК, Козловская НЛ, Баранов АА, Насонов ЕЛ. Волчаночный нефрит: современные представления о терапии. (Часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):377–384.

LUPUS NEPHRITIS. PART II, MODERN IDEAS ABOUT THERAPY

Elena A. Aseeva¹, Sergey K. Solovyev¹, Natalia L. Kozlovskaya², Andrey A. Baranov³, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

The second part of the review presents current data on the treatment strategy for lupus nephritis, considering the morphological class of kidney damage, course and activity. Approaches to monitoring and evaluating the effectiveness of treatment, the problems of achieving a complete and partial renal response are described. The characteristic of classical and innovative methods of therapy is given.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, treatment

For citation: Aseeva EA, Solovyev SK, Kozlovskaya NL, Baranov AA, Nasonov EL. Lupus nephritis. Part II, modern ideas about therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):377–384 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-377-384

Проблемы лечения волчаночного нефрита. Индукционная и поддерживающая терапия

Пациенты с системной красной волчанкой (СКВ), у которых диагностирован волчаночный нефрит (ВН), требуют особого внимания; их лечение и мониторинг рекомендуется осуществлять в центрах компетенции с участием опытных ревматологов, нефрологов, морфологов и клинических фармакологов [1, 2]. Первые годы после начала терапии ВН требуют тщательного мониторинга общего состояния пациента, активности почечного процесса, показателей функции почек, эффективности терапии и т. д. с целью предотвращения неблагоприятного почечного исхода — терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН), которая требует проведения диализной терапии и может стать причиной летального исхода. Необходимо иметь в виду, что «благоприятный» почечный ответ, полученный в первые 2–3 года от начала терапии, не гарантирует отсутствие тяжелых обострений и развития тХПН в более отдаленные сроки [3–6].

Гидроксихлорохин в соответствии с рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) назначается всем пациентам с СКВ при отсутствии противопоказаний [7]. Исследования по изучению целесообразности назначения

данного препарата при ВН продемонстрировали его эффективность при наличии тубулоинтерстициальных повреждений в отношении снижения риска удвоения концентрации креатинина и развития тХПН [8–10].

Инициальная терапия

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации нефрологов (2021), целями лечения ВН являются длительная выживаемость пациентов, предотвращение органных повреждений и оптимизация связанного со здоровьем качества жизни. Целями инициальной/индукционной терапии (ИТ) являются предотвращение развития повреждения, восстановление функции почек и индукция ремиссии [11]. ИТ ВН III–IV класса должна начинаться с назначения пероральных глюкокортикоидов (ГК) в дозе 0,3–0,5 мг на 1 кг веса пациента в пересчете на преднизолон и назначения пульс-терапии 6-метилпреднизолоном (при отсутствии противопоказаний) в течение 3 дней по 500–1000 мг в зависимости от активности ВН [11, 12]. Обязательным компонентом ИТ являются иммунодепрессанты (ИД). Так, за последние 20 лет в лечении ВН класса IV широко применялась терапия высокими дозами внутривенного циклофосфана (ЦФ), которая значительно повышала эффективность лечения. До настоящего времени комбинированная терапия ГК

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

Контакты: Асеева Елена Александровна, eaaseeva@mail.ru
Contacts: Elena Aseeva, eaaseeva@mail.ru

Поступила: 26.12.2023

Принята: 16.04.2024

и ЦФ в виде ежемесячных инфузий по 1000 мг в течение 6 мес., а в некоторых случаях — до 12 мес., остается классической схемой ИТ ВН [13]. Однако применение высокодозной терапии ЦФ существенно ограничивает риск развития нежелательных явлений (НЯ). К тяжелым НЯ, ассоциированным с назначением ЦФ, относятся угнетение костномозгового кроветворения, гонадотоксичность, серьезные бактериальные и вирусные инфекции [14, 15]. Согласно последним рекомендациям, целью ИТ ВН является снижение протеинурии на $\geq 25\%$ при стабильной скорости клубочковой фильтрации (СКФ; $\pm 10\%$ от исходного значения) в первые 3 месяца после начала лечения, снижение протеинурии на $\geq 50\%$ через 6 месяцев и достижение суточной протеинурии $< 0,5–0,7$ г/24 ч через 12–24 мес. (при стабильной СКФ) [16, 17]. При активном пролиферативном ВН можно использовать два терапевтических режима ИТ, сопоставимых по скорости достижения эффекта: внутривенное введение низких доз ЦФ (500 мг $\times$ 6 доз 1 раз в 2 нед.) или назначение внутрь микофенолата мофетила (ММФ; 2–3 г/сут.) или микофеноловой кислоты в эквивалентной дозе в сочетании с 3-дневной пульс-терапией 6-метилпреднизолоном от 500 до 1000 мг/сут. с последующим назначением преднизолона перорально 0,3–0,5 мг/кг/сут. Согласно рекомендациям, комбинация ММФ с ингибиторами кальциневрина (такролимусом (ТАК) или воклоспорином) или высокие дозы ЦФ (1000 мг ежемесячно в течение 6 мес.) являются альтернативными схемами для пациентов с протеинурией нефротического уровня и/или неблагоприятными прогностическими факторами.

Поддерживающая терапия

Если целью ИТ является быстрое подавление активности иммунокомплексного нефрита и, в идеале, достижение полного почечного ответа, то целью поддерживающей терапии (ПТ) является поддержание ремиссии ВН и предотвращение рецидивов его активности. Золотым стандартом ПТ служит назначение на длительный срок либо ММФ в дозе 1–2 г/сут., либо азатиоприна с постепенным снижением дозы пероральных ГК до 7,5 мг/сут. и меньше вплоть до полной отмены [12]. Также требуется добавление или продолжение приема противомаларийных препаратов; с нефропротективной целью назначаются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — антагонисты рецепторов ангиотензина II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Несмотря на тщательно подобранную ПТ, обострения ВН возникают у 15–43% пациентов; чаще всего через 3 года после начала лечения [8–10]. Рецидивы ВН служат значимым фактором риска прогресси-

рования почечного процесса и могут способствовать формированию тХПН, которая в течение 10 лет возникает у 10–20% пациентов [18, 19]. Оптимальная продолжительность иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при пролиферативном ВН неизвестна, и вопрос о возможности ее прекращения все еще остается открытым [20–22]. По некоторым данным, ранняя (до 18 месяцев) отмена ИД, по-видимому, ассоциирована с высоким риском рецидива. В то же время длительное применение препаратов этой группы связано с более высокой частотой и тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций и злокачественных новообразований [23–25]. На сегодняшний день известны результаты только одного многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ), посвященного проспективному анализу возможности отмены ИСТ у пациентов с ВН [26]. Авторы данного РКИ исходили из гипотезы, что прекращение поддерживающей ИСТ через 2–3 года от ее начала у пациентов с пролиферативным ВН, находящихся в ремиссии не менее 1 года и принимающих гидроксихлорохин, не приводит к ухудшению результатов лечения по сравнению с продолжением ИСТ еще в течение 2–3 лет. Основная цель этой работы состояла в том, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность более короткого курса ИСТ в отношении уменьшения риска развития почечного рецидива через 24 мес., а также тяжелых обострений СКВ — как почечных, так и внепочечных. Это многоцентровое исследование с двумя параллельными группами (WIN-Lupus) проводилось в 28 центрах Франции в период с 2011 по 2018 г. В него были включены 96 пациентов с ВН, разделенные на 2 группы по 48 человек, причем в первой группе ИСТ продолжалась, во второй была прекращена. Доля пациентов женского пола составила 84,5%, европеоидной расы — 63,1%; у 76% обострение ВН было зафиксировано впервые. В качестве индукционной терапии в 59% случаев назначался ЦФ (Европроток), в качестве поддерживающей — ИСТ; 78,6% пациентов получали ММФ. При этом на фоне продолжения ИСТ рецидивы ВН зафиксированы у 12,5%, а после ее прекращения — у 27,3% пациентов (различия — 14,8%; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,9–31,5; $p=0,710$). В обеих группах рецидивы ВН возникали в среднем через 9 месяцев, сроки их развития статистически значимо не различались ($p=0,079$). Вторым ключевым результатом оценки эффективности был процент пациентов с тяжелым обострением СКВ (почечным или внепочечным), определяемым необходимостью назначения высоких доз ГК $\geq 0,5$ мг/кг/сут. и/или возобновления ИТ в течение первых 2 лет от начала терапии. Оказалось, что у пациентов,

прекративших ИСТ, тяжелые обострения СКВ возникали статистически значимо чаще, чем у тех, кто ее продолжал (соответственно у 14 из 44 (31,8%) и у 5 из 40 (12,5%); различие – 19,3%; 95% ДИ: 1,3–35,7%; $p=0,035$). Более того, в группе отмены ИСТ время до развития тяжелых обострений заболевания было короче ($p=0,034$). Факторами риска рецидива ВН при включении в исследования с высокой достоверностью оказались: наличие антифосфолипидного синдрома (АФС); более высокие значения соотношения белок/креатинин мочи; низкий уровень С3, лейкопения и лимфопения; высокие значения SLEDAI. Таким образом, у пациентов с ВН поддерживающая ИСТ, которая прекращается через 2–3 года от начала, может рассматриваться как не менее эффективный метод для предотвращения рецидивов ВН, чем более длительная ИСТ. В то же время прекращение ИСТ связано с более высоким риском тяжелых обострений СКВ. Наиболее важной задачей остаются выявление и отбор пациентов, у которых можно безопасно отменить ИСТ с учетом выявленных в исследовании факторов риска развития обострения.

Терапия рефрактерного волчаночного нефрита

В литературе имеются сведения о результатах изучения эффективности различных программ терапии рефрактерных форм ВН, которые были получены в 2 РКИ и 10 наблюдательных исследованиях [12]. Так, одно из РКИ, в которое вошли 59 пациентов азиатской популяции с ВН, продемонстрировало сопоставимую частоту ремиссии через 12 месяцев при использовании как ММФ, так и инфузий ЦФ (соответственно 68% и 70,9%). Важно отметить, что исследование было прекращено в связи с высокой частотой тяжелых инфекций в группе ЦФ (15,63% по сравнению с 3,7% в группе ММФ) [27]. Эффективность ММФ оценивалась также в 5-летнем ретроспективном наблюдательном исследовании 85 пациентов с рефрактерным ВН, у которых предшествующая терапия ЦФ была неэффективной. Частичная или полная ремиссия отмечена у 60% и 27% больных соответственно, а в 5,8% случаев зафиксировано прогрессирование с развитием гХПН [28]. Большой интерес представляют данные трех наблюдательных исследований эффективности мультитаргетной терапии рефрактерного ВН. Комбинация низких доз ММФ и ингибиторов кальциневрина (ТАК или циклоспорина) приводила к развитию частичной или полной ремиссии более чем у 60% пациентов через год от начала лечения [29–31]. В ряде исследований у пациентов с рефрактерным ВН продемонстрирована эффективность комбинированной терапии ритуксимабом (РТМ) и ЦФ. Так, J. Zhang и соавт. [32], применявшие в РКИ РТМ + ЦФ, получили полный или частичный почечный ответ у 83% больных, тогда как монотерапия ЦФ обеспечивала его лишь в 57% случаев. Наконец, в наблюдательном исследовании 17 пациентов с рефрактерным ВН, которым в качестве ИТ назначался РТМ в комбинации с ГК, через 12 месяцев в 53% случаев отмечены нормализация уровня креатинина крови, суточная протеинурия $<0,5$ г и нормальный мочевого осадок или более чем 50%-е улучшение всех почечных параметров, а также статистически значимое снижение дозы пероральных ГК [33]. Воклоспорин (Voclosporin), одобренный Управлением по санитарному надзору

за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) для лечения активного ВН в комбинации с другими ИД в январе 2021 г., обладает более выраженной способностью ингибировать кальциневрин, чем циклоспорин, а его эффективность в лечении ВН подтверждена в нескольких РКИ [34–36]. Их результаты позволяют предположить, что комбинация низких доз воклоспорина, ММФ и ГК в качестве ИТ-активного ВН приводит к лучшему почечному ответу, чем сочетание ММФ и ГК.

Таргетная терапия волчаночного нефрита

Белимумаб (БЛМ), полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 λ , нейтрализующее растворимый фактор активации В-клеток (BAFF, B-cell activating factor), является первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), одобренным для лечения активной СКВ. Основанием для одобрения стали результаты четырех РКИ, среди которых BLISS-52 и BLISS-76 продемонстрировали превосходящую стандартную терапию эффективность БЛМ у пациентов с активной СКВ [37–39]. На основании результатов РКИ III фазы (BLISS-LN) БЛМ недавно был одобрен также для лечения ВН как дополнительный компонент к стандартной терапии ГК и ИД [39]. Новые исследования подтвердили полученные ранее данные об эффективности БЛМ. У пациентов с СКВ из Северо-Восточной Азии препарат значительно уменьшал активность заболевания и количество тяжелых обострений при одновременном снижении дозы используемого преднизолона. В недавнем долгосрочном расширенном исследовании BLISS сравнивали риск прогрессирования повреждения органов у больных, получавших БЛМ, и пациентов с сопоставимой оценкой предрасположенности, получавших стандартную терапию, из когорты пациентов с СКВ в Торонто. На фоне лечения БЛМ вероятность прогрессирования в течение любого года наблюдения оказалась на 61% меньше, чем при использовании стандартной терапии (относительный риск (ОР) – 0,39). У взрослых пациентов с активным ВН эффективность и безопасность БЛМ изучалась в РКИ (BLISS-LN) с участием 448 пациентов. Достижение первичного эффективного почечного ответа, определяемого как отношение белок/креатинин мочи $\leq 0,7$, расчетная СКФ не более чем на 20% ниже исходной или ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и отсутствие неудачи проводимой терапии в течение первых 2 лет наблюдения были отмечены у 43% больных, получавших БЛМ, и у 32% лиц в контрольной группе [40]. Результаты работ отечественных ревматологов подтверждают высокую эффективность БЛМ при внепочечных проявлениях СКВ; в настоящее время идет накопление опыта его применения при ВН [41, 42]. РТМ представляет собой химерное моноклональное антитело, способствующее деплеции CD20 В-лимфоцитов. Результаты недавних исследований продемонстрировали эффективность РТМ в индукционной фазе терапии ВН. Оказалось, что применение РТМ сопоставимо с назначением ММФ и ЦФ как по скорости, так и по частоте достижения ремиссии почечного процесса [43, 44]. По данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного К. Li и соавт. [45] в 2022 г., частота полного почечного ответа при использовании РТМ была выше, чем при назначении ММФ (ОР=2,60; 95%-й ДИ: 1,00–7,10) и ЦФ (ОР=4,20; 95% ДИ:

1,70–14,00). При сравнении эффективности ММФ и ЦФ оказалось, что по частоте достижения полного почечного ответа ММФ превосходил ЦФ (ОР=1,60; 95% ДИ: 1,00–3,20). Применение ТАК при активном ВН также превосходило по эффективности терапию ЦФ (ОР=3,70; 95% ДИ: 1,20–12,00). Интересно, что при сравнении всех четырех препаратов – РТМ, ММФ, ТАК и ЦФ – статистически значимых различий по частоте частичного или полного ответа не выявлено. Анализируя данные 19 статей, посвященных сравнительной оценке эффективности РТМ, ММФ, ЦФ и ТАК в ИТ ВН, авторы систематического обзора пришли к заключению, что наиболее успешным для достижения полного почечного ответа является применение РТМ, тогда как ЦФ чаще других способствует развитию частичного почечного ответа, а наиболее высокая частота общего почечного ответа характерна для лечения ТАК. При этом ТАК был самым безопасным препаратом с наименьшей вероятностью развития инфекции [45]. В ряде ранних работ российских ревматологов была подтверждена высокая эффективность РТМ у пациентов с ВН, резистентных к стандартной терапии. Так, при длительном наблюдении частота полного почечного ответа составляла около 65%, при повторном исследовании почечного биоптата наблюдались случаи снижения гистологической активности и понижение класса ВН [46–48]. При рассмотрении других возможностей применения ГИБП в лечении ВН наиболее перспективным представляется блокирование синтеза интерферона (ИФН) α I типа. Система ИФН I типа является важным компонентом как врожденного, так и адаптивного иммунитета и играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, особенно СКВ и ВН. ИФН I типа и иммунные комплексы, содержащие нуклеиновые кислоты, усиливают «чувствительность» нейтрофилов пациентов с СКВ к нетозу (или апоптозу), приводя к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps), содержащих HMGB1 (high-mobility group protein B1), LL37 (антимикробный пептид), гистоны и ДНК [49–52]. У пациентов с СКВ наблюдается повышенная экспрессия генов, стимулируемых ИФН- α , что прямо коррелирует с активностью, особенно при активном ВН. Кроме того, молекулярные исследования почечного биоптата при активном ВН продемонстрировали повышенную активность ISG-белка, регулирующего синтез ИФН [52, 53]. Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело к рецептору ИФН- α I типа и рассматривается как новое патогенетическое средство для лечения СКВ. Проведенные РКИ продемонстрировали его эффективность у пациентов с СКВ со среднетяжелым и тяжелым течением болезни, особенно в случаях с высоким уровнем экспрессии генов ИФН – т. н. «интерфероновым автографом». [54, 55]. В настоящее время в исследовании II фазы TULIP-LN1 оценивается эффективность анифролумаба у пациентов с пролиферативным ВН [NCT02547922].

Терапия волчаночной подоцитопатии

В связи с редкостью волчаночной подоцитопатии (ВП) и связанным с этим отсутствием возможности проведения РКИ ее лечение основано на данных наблюдательных и ретроспективных исследований. Поскольку гистологическая картина ВП аналогична таковой при первичных подоцитопатиях – болезни минимальных

изменений (БМИ) или фокальном сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), – лечение проводится практически по тому же протоколу, что и при этих вариантах нефрита – терапией первой линии, на которую отвечает большинство пациентов, являются ГК [56]. Преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг/сут. минимально на 4 недели, пролонгируя его до 16 недель, если ремиссия не достигнута. Ремиссии нефротического синдрома (НС) в среднем через 4 недели достигают 94% пациентов, у 76% из которых развивается полная ремиссия. После достижения ремиссии дозу ГК медленно снижают в течение 6 месяцев. Следует отметить, что частота ответа в виде полной или частичной ремиссии НС варьирует в зависимости от гистологического варианта подоцитопатии, причем наличие или отсутствие мезангиальных изменений на характер ответа не влияет [56]. Так, частота полной ремиссии у пациентов с БМИ и мезангиальной пролиферацией достигала 90%, а у пациентов с ФСГС – только 22,2%, причем независимо от варианта ИТ (монотерапия ГК либо комбинация ГК с другими ИД – ингибиторами кальциневрина, ЦФ или РТМ). При ВП с профилем ФСГС НС часто демонстрирует стероидрезистентность, или для достижения ремиссии требуется более длительный срок [57–59]. Частота почечных рецидивов у пациентов с ВП высока и составляет от 30 до 56% [56, 60–62]. Оказалось, что ее в значительной степени определяет режим поддерживающей терапии: так, рецидивы НС возникали у 90% пациентов, получавших монотерапию ГК, и у 50% получавших комбинацию ГК с другими ИД [56]. В связи с этим для лечения рецидива ВП используют комбинацию ГК с ММФ, ингибиторами кальциневрина, ЦФ или РТМ [58, 63]. Наибольшей эффективностью обладают ингибиторы кальциневрина, которые вызывают ремиссию в самые короткие сроки и обеспечивают лучший долгосрочный почечный исход по сравнению с другими режимами ИСТ, как полагают, за счет их способности стабилизировать цитоскелет подоцитов. Именно поэтому ингибиторы кальциневрина рассматриваются как терапия второй линии у пациентов с ВП [58]. Безусловно, для оценки эффективности различных режимов ИСТ при ВП требуется проведение проспективных исследований, что вряд ли возможно в связи с редкостью этой патологии.

Терапия тромботической микроангиопатии

Лечение тромботической микроангиопатии (ТМА) при СКВ представляет собой наименее изученный и наиболее сложный аспект терапии пациентов с поражением почек из-за многообразия у этой категории больных форм ТМА, требующих различных подходов в зависимости от ее генеза, с одной стороны, и отсутствия РКИ – с другой [64]. Наиболее частыми формами ТМА при СКВ являются нефропатия, ассоциированная с АФС (АФСН), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и комплемент-опосредованная ТМА (атипичный гемолитико-уремический синдром (ГУС)). Быстрая диагностика и своевременно начатая терапия служат основными факторами благоприятного прогноза при ТМА у пациентов с ВН. При подозрении на ТМА следует в первую очередь определить активность ADAMTS13. Ее значения $\leq 10\%$ являются основанием для постановки диагноза ТТП [65]. В этом случае средством первой линии является терапия свежезамороженной плазмой (СЗП), предпочтительно в режиме плазмообмена (ПО), при отсутствии возможности

его проведения — в режиме трансфузий СЗП [64, 66]. Помимо плазматерапии, для лечения ТТП у пациентов с ВН, как и при первичной приобретенной ТТП, показано назначение ГК в высоких дозах [64, 67] и/или РТМ [64, 68–71]. В последние годы стало возможным применение капализумаба — препарата, блокирующего взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда и тем самым предотвращающего микротромбообразование [64, 72, 73]. АФС-нефропатия представляет собой наиболее частую форму ТМА у пациентов с ВН. Несмотря на это, подходы к ее терапии до настоящего времени четко не определены [64]. Очевидно лишь, что сочетание ВН с ТМА требует комбинации ИСТ с антикоагулянтными препаратами. Так, в проспективном исследовании по оценке эффективности ИСТ + антикоагулянты (нефракционированный гепарин/антагонисты витамина К) в сравнении с изолированной ИСТ у пациентов с ВН и АФС или носительством антифосфолипидных антител в отсутствие тромбозов при морфологически верифицированной ТМА после 12 месяцев наблюдения частота полных ремиссий составила 59,46% и 25,0%, частичных ремиссий — 18,9% и 25,0% соответственно [74]. Антикоагулянтная терапия должна быть длительной, но ее продолжительность четко не определена. В качестве антикоагулянта наиболее часто используется варфарин, поскольку лечение гепарином на амбулаторном этапе трудно контролировать, а низкомолекулярные гепарины (НМГ) дороги, хотя и нефракционированный гепарин, и НМГ способны блокировать активацию комплемента, роль которого в развитии АФСН установлена [75]. Новые оральные антикоагулянты прямого действия у пациентов с ВН и ТМА применять не рекомендуется, так как они обладают меньшей, чем варфарин, эффективностью в отношении предотвращения тромбообразования у этой категории пациентов [64, 75–77]. Катастрофический АФС (КАФС) представляет собой острую генерализованную ТМА, для лечения которой стандартно используются антикоагулянты, высокие дозы ГК и СЗП, в том числе в режиме ПО, который ассоциирован с лучшей выживаемостью пациентов [75, 78–80]. Имеются немногочисленные описания эффективности РТМ для лечения КАФС, особенно при его резистентности к вышеупомянутой терапии [75, 81, 82]. В последнее время появляются работы, в которых сообщается об успешном применении при КАФС комплемент-блокирующего препарата экулизумаба, эффективность которого обоснована доказанной ролью активации комплемента в развитии ТМА, ассоциированной с антителами к фосфолипидам [75, 83–85]. После исключения ТТП и АФСН наиболее вероятным диагнозом остается комплемент-опосредованная ТМА, обусловленная либо генетическим дефектом альтернативного пути активации комплемента (АПК), либо наличием

антител к фактору Н, регулирующему активность последнего. Однако при СКВ чаще развивается вторичная комплемент-опосредованная ТМА, не связанная с указанными причинами [86, 87]. Таким образом, в зависимости от причины активации АПК при ВН у пациента может развиваться атипичный или вторичный ГУС. Как и при любой ТМА, в этих случаях начинать лечение следует с плазматерапии. Однако комплемент-опосредованная ТМА при ВН плохо отвечает на ПО, так же, как и на ИСТ ЦФ и ГК. В последние годы для лечения комплемент-опосредованной ТМА у пациентов с СКВ стали применять препарат экулизумаб — моноклональное антитело к С5 компоненту комплемента, блокирующее его расщепление на компоненты С5а и С5b, что приводит к нарушению сборки мембрано-атакующего комплекса, повреждающего эндотелий сосудов малого калибра, и таким образом прекращает микроциркуляторное тромбообразование [64, 86, 88–90]. Несмотря на то, что данные об эффективности экулизумаба при ВН в сочетании с ТМА противоречивы, представляется, что блокада комплемента может стать перспективным направлением в лечении подобных пациентов.

Заключение

Поражение почек у пациентов с СКВ и в настоящее время остается чрезвычайно сложной как диагностической, так и терапевтической проблемой, в том числе и потому, что помимо ВН все чаще выявляется ТМА, природа которой разнообразна, и, реже — ВП. Ключевую роль в стратегии терапии пациентов с ВН играет необходимость достижения полной или частичной ремиссии. Применение инновационных методов лечения — ингибиторов кальциневрина, ГИБП, включая БЛМ и, при доказанном эффекте, анифролумаба, а также комплемент-блокирующих препаратов — позволит не только достичь ремиссии, но и предотвратить накопление необратимых органических повреждений, ассоциированных с ГК.

Статья подготовлена по фундаментальной научной теме FURS-2022-003 № 122040400024-07.

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. Ward MM. Hospital experience and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: Which patients benefit most from treatment at highly experienced hospitals? *J Rheumatol*. 2002;29(6):1198–1206.
2. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771–1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3934–3940. doi: 10.1002/art.20666
4. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):46–53. doi: 10.2215/CJN.03280807

5. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: Long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):995-1002. doi: 10.1002/art.10142
6. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2531-2539. doi: 10.1093/ndt/gfm245
7. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, et al. Management of lupus nephritis: A systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open.* 2020;6(2):e001263. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001263
8. Londoño Jimenez A, Mowrey WB, Putterman C, Buyon J, Goilav B, Broder A. Brief report: Tubulointerstitial damage in lupus nephritis: A comparison of the factors associated with tubulointerstitial inflammation and renal scarring. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1801-1806. doi: 10.1002/art.40575
9. Galindo-Izquierdo M, Rodríguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, et al.; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Auto-immune Diseases Study Group (EASSER). Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients with Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2891. doi: 10.1097/MD.0000000000002891
10. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: A single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):649-657. doi: 10.1007/s10067-014-2527-0
11. Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, Общероссийская общественная организация нефрологов «Российское диализное общество». Клинические рекомендации. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. М.;2021. [Association of Nephrologists, Scientific Society of Nephrologists of Russia, All-Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Moscow;2021. (In Russ.)]. URL: <http://nonr.su/wp-content/uploads/2021/09/Диагностика-и-лечение-волчаночного-нефрита-проект.pdf> (Accessed: DD Month 2020).
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
13. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125(7):549-557. doi: 10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00003
14. Brugos B, Sebestyen L, Tarr T, Vincze Z. Use of cyclophosphamide and other immunosuppressive drugs in the treatment of patients with lupus nephritis. *Pharmazie.* 2014;69(6):442-444.
15. Mitjavila F, Pac V, Moga I, Poveda R, Vidaller A, Carrera M, et al. Clinicopathological correlations and prognostic factors in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(6):625-631.
16. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
17. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, Quaglini S, Radice F, Saccon F, et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1077-1083. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216965
18. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al.; ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-1895. doi: 10.1056/NEJMoa1014460
19. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):252-262. doi: 10.1093/rheumatology/kev311
20. Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, Binda V, Frangou E, Lightstone L, et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? An expert debate. *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):11-18. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.003
21. Grootscholten C, Berden JHM. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: Is it possible? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1465-1469. doi: 10.1093/ndt/gfi208
22. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
23. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: Trends over time and major contributors. *Rheumatology.* 2020;59:29-38. doi: 10.1093/rheumatology/keaa382
24. Laskari K, Tzioufas AG, Antoniou A, Moutsopoulos HM. Long-term followup after tapering mycophenolate mofetil during maintenance treatment for proliferative lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2011;38:1304-1308. doi: 10.3899/jrheum.101249
25. Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertsias G, Boumpas DT, Fanouriakis A. Management of systemic lupus erythematosus: A systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2024 May 22;ard-2023-225319. doi: 10.1136/ard-2023-225319
26. Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, Loundou A, Bouillet L, Burtey S, et al.; WIN-Lupus study group. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1420-1427. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222435
27. Anutrakulchai S, Panaput T, Wongchinsri J, Chaishayanon S, Satriapoj B, Traitanon O, et al. A multicentre, randomised controlled study of enteric-coated mycophenolate sodium for the treatment of relapsed or resistant proliferative lupus nephritis: An Asian experience. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000120. doi: 10.1136/lupus-2015-000120
28. Rivera F, Mérida E, Illescas ML, López-Rubio E, Frutos MA, García-Frías P, et al.; Glomerular Spanish Glomerular Study Group (GLOSEN). Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2014;40(2):105-112. doi: 10.1159/000365256
29. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus.* 2018;27(6):1007-1011. doi: 10.1177/0961203318758505
30. Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: A 12-month prospective study. *Lupus.* 2013;22(11):1135-1141. doi: 10.1177/0961203313502864
31. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):200-207. doi: 10.1111/1756-185X.13152
32. Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of rituximab on serum levels of anti-c1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72:197-201. doi: 10.1007/s12013-014-0437-z
33. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, Couzi L, Rigotherier C, Richez C, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: A chart review. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):517-522. doi: 10.1007/s10067-015-3166-9
34. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy

- and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025
35. Li Y, Palmisano M, Sun D, Zhou S. Pharmacokinetic disposition difference between cyclosporine and voclosporin drives their distinct efficacy and safety profiles in clinical studies. *Clin Pharmacol.* 2020;12:83-96. doi: 10.2147/CPAA.S255789
 36. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlín J, Romero-Díaz J, et al.; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025
 37. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: Combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
 38. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
 39. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
 40. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
 41. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
 42. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Цанян МЭ, Насонов ЕЛ. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3):329-335. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Tsanyan ME, Nasonov EL. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):329-335 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
 43. Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1013-1021. doi: 10.1007/s00467-017-3583-x
 44. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N, Del Papa N, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: A clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1570-1577. doi: 10.1093/rheumatology/ket462
 45. Li K, Yu Y, Gao Y, Zhao F, Liang Z, Gao J. Comparative effectiveness of rituximab and common induction therapies for lupus nephritis: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:859380. doi: 10.3389/fimmu.2022.859380
 46. Торгашина АВ, Соловьев СК, Александрова ЕН, Раденска-Лоповок СГ, Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом. *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(4):14-26. [Torgashina AV, Soloviev SK, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, Nasonov EL. Use of rituximab in patients with lupus nephritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(4):14-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1161
 47. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ, Александрова ЕН, Раденска-Лоповок СГ, Николаева ЕВ, и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):159-168. [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, Nikolaeva EV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):159-168 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
 48. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
 49. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
 50. Rönnblom L, Alm GV, Eloranta ML. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol.* 2011;23:113-121. doi: 10.1016/j.smim.2011.01.009
 51. Parikh SV, Rovin BH. Current and emerging therapies for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):2929-2939. doi: 10.1681/ASN.2016040415
 52. Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, Fitzgerald JD, Park GS, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2951-2962. doi: 10.1002/art.22044
 53. Parikh SV, Malvar A, Song H, Alberton V, Lococo B, Vance J, et al. Characterising the immune profile of the kidney biopsy at lupus nephritis flare differentiates early treatment responders from non-responders. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000112. doi: 10.1136/lupus-2015-000112
 54. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askana AD, Richiez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
 55. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al.; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962
 56. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):585-592. doi: 10.2215/CJN.06720615
 57. Bombardieri AS, Markowitz GS. Lupus podocytopathy: A distinct entity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):547-548. doi: 10.2215/CJN.01880216
 58. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bombardieri AS. Lupus podocytopathy: An overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):369-375. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.011
 59. Lionaki S, Liapis G, Vallianou K, Appel GB, D'Agati VD. The various forms of nephrotic syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:7869216. doi: 10.1155/2020/7869216
 60. Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Appel GB, D'Agati VD. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol.* 2002;57(2):120-126. doi: 10.5414/cnp57120

61. Hertig A, Droz D, Lesavre P, Grünfeld JP, Rieu P. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1179-1184. doi: 10.1053/ajkd.2002.36875
62. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):175-179. doi: 10.1681/ASN.2004050350
63. Bombardieri AS. Nonproliferative forms of lupus nephritis: An overview. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(4):561-569. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.003
64. KDIGO. Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:1-276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
65. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: A cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157-e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1
66. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy associated syndromes: Review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher.* 2002;6(4):320-328. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
67. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol.* 2003;120(4):556-573. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04049.x
68. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159-1166. doi: 10.1182/bloodadvances.2017008268
69. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al.; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-111. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822e9d66
70. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol.* 2007;136(3):451-461. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06448.x
71. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118:1746-1753. doi: 10.1182/blood-2011-03-341131
72. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al.; TITAN Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-522. doi: 10.1056/NEJMoa1505533
73. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al.; HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311
74. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: A multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):1004-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214559
75. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: From pathogenesis to treatment. *Front Immunol.* 2018;9:1181. doi: 10.3389/fimmu.2018.01181
76. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009
77. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333
78. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:218-227. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269
79. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):38-49. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010
80. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al.; European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2568-2576. doi: 10.1002/art.22018
81. Diószegi Á, Tarr T, Nagy-Vincze M, Nánásy-Vass M, Veisz R, Bidiga L, et al. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: The beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus.* 2018;27(9):1552-1558. doi: 10.1177/0961203318768890
82. Rymarz A, Niemczyk S. The complex treatment including rituximab in the management of catastrophic antiphospholipid syndrome with renal involvement. *BMC Nephrol.* 2018;19:132. doi: 10.1186/s12882-018-0928-z
83. Guillot M, Rafat C, Buob D, Coppo P, Jamme M, Rondeau E, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome – A case report and literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):2055-2057. doi: 10.1093/rheumatology/key228
84. Ruffatti A, Tarzia V, Fedrigo M, Calligaris A, Favaro M, Macor P, et al. Evidence of complement activation in the thrombotic small vessels of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):561-563. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.015
85. Tinti MG, Carnevale V, Inglesse M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med.* 2019;19(3):281-288. doi: 10.1007/s10238-019-00565-8
86. Caverio T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):466-474. doi: 10.1093/ndt/gfw453
87. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in secondary thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Rep.* 2021;6:11-23. doi: 10.1016/j.kir.2020.10.009
88. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169-2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
89. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2859-2867. doi: 10.1007/s10067-017-3823-2
90. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: Eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int.* 2017;37(8):1249-1255. doi: 10.1007/s00296-017-3686-5

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

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

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

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

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

Белимумаб в лечении системной красной волчанки с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

М.И. Каледа, И.П. Никишина, Т.Н. Пачкория, А.Н. Шаповаленко

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

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

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

Поступила 26.03.2024
Принята: 05.07.2024

Лечение системной красной волчанки с ювенильным началом (юСКВ) остается сложной задачей с учетом более агрессивного течения заболевания, требующего назначения различных схем терапии, включающих в основном комбинацию высоких доз глюкокортикоидов (ГК) с иммуносупрессивными препаратами, что, с одной стороны, позволяет улучшить контроль над течением заболевания, а с другой стороны, приводит к нарастанию числа серьезных неблагоприятных реакций, связанных с терапией. Современные возможности лечения существенно улучшились с появлением первого и единственного зарегистрированного при юСКВ генно-инженерного биологического препарата — белимумаб (БЛМ).

Цель исследования — на основании открытого одноцентрового ретроспективного исследования провести оценку эффективности и безопасности применения белимумаб у детей с системной красной волчанкой с ювенильным началом.

Материал и методы. В исследование включены все пациенты, госпитализировавшиеся в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом СКВ, верифицированным в соответствии с критериями SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) 2012 г., получившие хотя бы 1 инфузию БЛМ. Эффективность терапии оценивалась среди пациентов, получавших БЛМ в течение 6 и более месяцев; безопасность — у всех получивших хотя бы 1 инфузию.

Результаты. В исследование включен 31 пациент (24 девочки и 7 мальчиков). Медиана возраста дебюта заболевания составила 12,6 [10,18; 13,50] года; медиана продолжительности заболевания на момент начала терапии БЛМ — 2,15 [0,9; 4,4] года; медиана индекса SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) на момент верификации диагноза — 12 [9; 17,5], на момент инициации терапии БЛМ — 8 [6; 12]. 35,5% пациентов имели высокую, 51,6% — среднюю, 12,9% — низкую активность заболевания. Медиана дозы пероральных ГК на момент начала терапии БЛМ составила 15 [10; 21,25] мг в сутки; 32,26% пациентов получали ГК в высокой, 54,84% — в средней, 12,9% — в низкой дозе. Повреждения органов на момент начала терапии имели 29% больных; медиана SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) составила 1 [1; 2]. После 6 мес. терапии медиана SELENA-SLEDAI составила 4 [2; 6], медиана дозы пероральных ГК — 10 [8,25; 17,50] мг/сут. У 15 пациентов зафиксировано снижение уровня антител к ДНК (анти-ДНК) до референсных значений (57,7% от тех, кто исходно имел повышенное содержание анти-ДНК), у 9 нормализовался уровень комплемента (50% от исходно имевших гипокомплементемию). После 12 мес. терапии медиана SLEDAI составила 4 [2; 4] ($p=0,034$), медиана дозы пероральных ГК — 5 [5; 8,125] мг/сут. ($p=0,012$). У 5 пациентов терапия завершена при продолжительности более 12 мес. в связи с развитием стойкой ремиссии заболевания ($n=1$) или вторичной неэффективности ($n=4$). Лечение БЛМ хорошо переносилось, за исключением трех случаев серьезных неблагоприятных реакций (9,7%), включая затяжной диарейный синдром (после 1-й инфузии), синдром Лайелла (после 2-й инфузии), инфузионную реакцию (при проведении 2-й инфузии). В период терапии не зафиксировано новых повреждений, у 2 пациентов наблюдалось снижение индекса SDI.

Заключение. Терапия БЛМ при юСКВ продемонстрировала высокую эффективность со снижением активности заболевания по SLEDAI, нормализацией уровня анти-ДНК и комплемента, возможностью значительного снижения дозы пероральных ГК, отсутствием прогрессирования индекса повреждения при хорошем профиле безопасности у подавляющего числа больных.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом, белимумаб, детский возраст
Для цитирования: Каледа МИ, Никишина ИП, Пачкория ТН, Шаповаленко АН. Белимумаб в лечении системной красной волчанки с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):385–393.

BELIMUMAB IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH JUVENILE ONSET: RESULTS OF A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Tamari N. Pachkoria, Anna N. Shapovalenko

The treatment of systemic lupus erythematosus with juvenile onset (jSLE) remains a difficult task, taking into account the more aggressive course of the disease, requiring the appointment of various therapy regimens, including mainly a combination of high doses of glucocorticoids (GC) with immunosuppressive drugs, which on the one hand improves control by the course of the disease, but on the other hand leads to an increase in serious adverse effects from therapy. Modern therapy capabilities have improved significantly with the advent of the belimumab — first and alone registered biologics for children with SLE.

The aim of the study — based on an open single-center retrospective study, to analyze the efficacy and safety of belimumab in children with SLE.

Material and methods. The study included all patients with jSLE who were observed in the pediatric department of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and received at least 1 infusion of belimumab. Diagnosis of SLE based on 2012 SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) criteria. The efficacy of therapy was evaluated among patients who received belimumab for 6 months or more, and safety in all who received at least 1 infusion.

Results. The study included 31 patients, 24 girls/7 boys. The median (Me) age at onset of the disease was 12.6 [10.18; 13.5] years, the Me duration of the disease at the time of initiation of belimumab therapy was 2.15 [0.9; 4.4] years. The Me activity on the SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) at the time of diagnosis verification was 12 [9; 17.5], at the time of start of belimumab – 8 [6; 12], 35.5% patients had severe activity, 51.6% – moderate, 12.9% – mild activity. The dose of GC per os at start of belimumab was 15 [10; 21.25] mg/day, 32.26% of patients received a high dose of GC, 54.84% – moderate dose, 12.9% – low dose. 9 patients had SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) ≥ 1 , Me – 1 [1; 2]. After 6 months of therapy, the Me of disease activity according to SLEDAI was 4 [2; 6], the dose of GC per os was reduced to 10 [8.25; 17.5] mg/day. In 15 patients, a decrease in antiDNA was recorded (57.7% of those who initially had elevated values of antiDNA), in 9 the level of complement was normalized (50% of those who initially had hypocomplementemia). After 12 months of therapy, the Me of SLEDAI was 4 [2; 4] ($p=0.034$), the dose of GC per os was 5 [5; 8.125] mg/day ($p=0.012$). 5 patients completed therapy within 12 months or more: 1 patient – remission, 4 patients – secondary inefficiency. Belimumab treatment was well tolerated, with the exception of three cases of serious adverse reactions (9.7%): prolonged diarrheal syndrome (after the 1st infusion), Lyell's syndrome (after the 2nd infusion), infusion reaction (during the 2nd infusion). During the therapy of belimumab, no new damage were recorded; in 2 patients there was a decrease in the SDI.

Conclusion. Belimumab therapy in patients with jSLE demonstrated high efficacy with a decrease in the activity of the disease according to SLEDAI, normalization of antiDNA and complement, the possibility of a significant reduction the dose of GC, the absence of progression of the SDI with a good safety profile in the vast majority of patients.

Key words: systemic lupus erythematosus with juvenile onset, belimumab, childhood

For citation: Kaleda MI, Nikishina IP, Pachkoria TN, Shapovalenko AN. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus with juvenile onset: Results of a single-center retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):385–393 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-385-393

Введение

Системная красная волчанка с ювенильным началом (юСКВ), составляющая, по разным оценкам, от 10 до 25% в структуре СКВ в целом [1, 2], как правило, характеризуется более неблагоприятным течением, чем СКВ с дебютом у взрослых, высокой частотой гемолитической анемии, поражения почек, центральной нервной системы [3–5]. Агрессивное течение заболевания за счет как общей активности процесса, так и непредсказуемости комбинации органных поражений на разных этапах заболевания, приводит к необходимости назначения различных схем терапии, включающих в подавляющем большинстве случаев комбинацию высоких доз глюкокортикоидов (ГК) с иммуносупрессивными препаратами, что, с одной стороны, позволяет улучшить контроль над течением заболевания, а с другой стороны, приводит к нарастанию риска серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с терапией [5]. Прогноз при юСКВ, включая вероятность развития необратимых повреждений органов, качество жизни, связанное со здоровьем и долгосрочную выживаемость в целом, существенно хуже, чем у взрослых [1, 6]. При этом хорошо известно, что риск развития необратимых органных повреждений при юСКВ значительно снижается при достижении низкой активности заболевания или ремиссии [7], чему может способствовать современное лечение СКВ с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). По данным многочисленных исследований, патогенез СКВ во многом связан с нарушением В-клеточной иммунологической толерантности к собственным антигенам, поэтому В-клетки являются важной «мишенью» для ГИБП, применяющихся в терапии этого заболевания [8, 9]. Несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний в педиатрической ревматологии на протяжении уже длительного времени применяется препарат ритуксимаб, моноклональное химерное антитело к CD20-антигену, с высокой эффективностью и достаточной безопасностью [10, 11], что подтверждают и опубликованные результаты нашего исследования [12]. Наряду с деpleцией В-клеток, другим механизмом их подавления является блокада активности стимулятора В-лимфоцитов (BLyS, B-lymphocyte stimulator) [5, 9]. Таким действием обладает белимуаб (БЛМ) – рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, которое распознает и подавляет биологическую

активность BLyS. Препарат связывает и таким образом нейтрализует растворимый BLyS, что приводит к снятию блока на развитие апоптоза, подавлению пролиферации и дифференцировки аутореактивных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела [5, 9, 13]. В отличие от ритуксимаба, БЛМ в меньшей степени влияет на зрелые В-лимфоциты и подавляет иммунитет [14]. БЛМ был первым препаратом, специально созданным для лечения СКВ, более чем за 50 лет и получившим одобрение в 2011 г. сначала Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration), а затем и во многих странах, в том числе в Российской Федерации в 2012 г. у взрослых пациентов и в 2019 г. – у детей старше 5 лет [9]. Основанием для регистрации препарата при юСКВ стало исследование PLUTO (The Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy), в которое были включены 93 пациента с юСКВ. 53 из них получали БЛМ, 40 – плацебо [15]. В исследование не включались пациенты с люпус-нефритом и нейролюпусом. В 2021 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования применения БЛМ у взрослых и детей [16]. Согласно этим данным, эффективность и безопасность БЛМ у детей в исследовании PLUTO и у взрослых в исследованиях BLISS-52, BLISS-76, BLISS-NEA и EMBRACE были сопоставимы. В работе R. Dimelow и соавт. [17] возраст, пол, активность заболевания и сопутствующее лечение не влияли на экспозицию БЛМ у детей с учетом размера тела. Согласно этому исследованию, индивидуальные и усредненные фармакокинетические профили у детей были аналогичны известным профилям у взрослых, а фармакодинамика БЛМ в дозе 10 мг/кг у детей при внутривенном введении соответствовала аналогичным показателям у взрослых и не различалась у ответчиков и неответчиков на терапию, а также при хорошей переносимости терапии и наличии серьезных НР, что послужило дополнительным обоснованием для применения препарата у детей по той же схеме, что у взрослых, и в аналогичной дозе.

Помимо результатов исследования PLUTO, поиск доступных литературных источников выявил одно исследование, включавшее пациентов с ювенильным дебютом [18], и шесть оригинальных исследований эффективности и безопасности БЛМ в реальной клинической практике у детей [19–24] (табл. 1).

Таблица 1. Суммарные данные по клиническим исследованиям белимумаба при системной красной волчанке с ювенильным началом

Источники	Дизайн исследования	n	Возраст на момент назначения БЛМ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]/ М±6	Продолжительность исследования	Результат терапии
Brunner H.I. et al. [15]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	93 (53 – БЛМ, 40 – плацебо)	14 [12; 15]	52 нед.	SRI в группе БЛМ выше, чем в группе плацебо (соответственно 52,8% и 43,6%); улучшение PGA, снижение протеинурии в группе БЛМ по сравнению с группой плацебо
Hui-Yuen J.S. et al. [18]	Ретроспективное наблюдательное	195 (39 – с юСКВ)	27±7 (4 – младше 18 лет)	Оценка через 3 и 6 мес.	У большинства пациентов снижена доза ГК; у 35% прекращен прием ГК; у 18% повышен уровень СЗ по меньшей мере на 25%; у 44% снижен уровень анти-ДНК по меньшей мере на 25% после 3 мес. лечения БЛМ ($p=0,0001$)
Zeng P. et al. [19]	Нерандомизированное ретроспективное когортное	169 – БЛМ, 87 – традиционное лечение	5–18	28 нед.	Активность по SLEDAI и частота позитивности по анти-ДНК снизились в обеих группах без статистически значимых различий; доля достигших LLDAS в группе БЛМ была статистически значимо больше, чем в группе традиционной терапии (соответственно 40,5% и 8,8%; $p<0,001$). Дозировка ГК в группе БЛМ была значительно снижена
Wang D. et al. [20]	Одноцентровое ретроспективное сплошное	26	13,7±2,7	52 нед.	Значительное снижение протеинурии на 24-й и 52-й нед. лечения ($p<0,05$), а также повышение уровня СЗ и С4 на 4-й, 12-й, 24-й и 52-й нед. лечения. Снижение активности по SLEDAI и числа CD19 ⁺ В-клеток, уменьшение PGA ($p<0,05$). Снижение дозы ГК ($p<0,05$). Через 52 нед. у 53,8% достигнуто LLDAS, у 15,4% – клиническая ремиссия. При последнем наблюдении 61,5% достигли LLDAS, 38,5% – клинической ремиссии
Wang L. et al. [21]	Многоцентровое проспективное	193	11,9±2,65	12 мес.	Через 3, 6 и 12 мес. доля пациентов, достигших LLDAS/клинической ремиссии, составила 12,4%/1,0%, 25,6%/4,5% и 70,3%/29,7% соответственно. Среднее значение SLEDAI снизилось с 11,0 до 3,7, с 2,9 до 1,7 через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. Снижена доза ГК и уровень анти-ДНК
Kang M. et al. [22]	Сравнительное одноцентровое	49 (18 – БЛМ)	11,9±1,8	24 нед.	Исходно в группе БЛМ доза пероральных ГК была значительно ниже, чем в группе обычного лечения (соответственно 29,58±12,43 и 38,20±14,11 мг/сут.; $p=0,037$). Через 24 нед. доза ГК в группе БЛМ составила в среднем 14,12±5,86 мг/сут., что было ниже, чем в группе традиционного лечения (23,51±9,79 мг/сут.; $p=0,002$). После 24 нед. лечения уровни СЗ и С4 повысились, концентрация анти-ДНК и значение SLEDAI сопоставимо снизились в обеих группах ($p>0,05$)
Roberts J.E. et al. [23]	Одноцентровое ретроспективное	21	18 [15; 19]	12 мес.	У пациентов, получавших БЛМ ≥12 мес., статистически значимое снижение дозы пероральных ГК ($p=0,037$), снижение SLEDAI статистически не значимо ($p=0,548$)
Akbar L. et al. [24]	Ретроспективное описание серии случаев	6	5–21	3–63 мес.	У 53,6% снижение SLEDAI, уменьшение PGA, значительно снизился уровень анти-ДНК, соотношение белок/креатинин в моче и доза ГК; гипокомплементемия без отчетливой динамики

Примечание: БЛМ – белимумаб; SRI – Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; PGA – общая оценка активности врачом (Physician Global Assessment); юСКВ – системная красная волчанка с ювенильным началом; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ГК – глюкокортикоиды; анти-ДНК – антитела к ДНК; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State (низкая активность заболевания)

Следует обратить внимание, что все упомянутые исследования имели существенные различия по дизайну, клинической характеристике пациентов, возрасту начала лечения БЛМ, продолжительности заболевания на момент начала этой терапии, а также расовой и этнической принадлежности пациентов. В одно из исследований были включены пациенты с моногенной красной волчанкой, дебютировавшей в раннем детском возрасте [24]. Наряду с небольшим числом исследований с результатами применения БЛМ у детей в реальной клинической практике, ограниченных коротким временным интервалом в пределах 6–12 месяцев, имеются немногочисленные публикации отдельных клинических наблюдений [25–29]. Таким образом, для практикующих детских ревматологов оценка эффективности и безопасности применения БЛМ при юСКВ сохраняет свою актуальность.

Цель исследования — на основании открытого одностороннего ретроспективного исследования провести оценку эффективности и безопасности применения бели-мумаба у детей с системной красной волчанкой с ювенильным началом.

Материал и методы

В исследование включены все пациенты, госпитализировавшиеся в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом СКВ, верифицированным в соответствии с критериями SLICC 2012 г. [30], получившие хотя бы 1 инфузию БЛМ. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. У всех проводилась оценка активности СКВ с использованием шкалы SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), индекса повреждения Ped-SDI (The Pediatric SLE Damage Index) [31]. Оценивалась безопасность терапии, ее эффективность оценивалась у пациентов, получавших лечение более 6 мес. (данная временная точка обусловлена результатами ранее проведенных исследований о сроках развития эффекта от применения БЛМ и организационными возможностями).

Результаты

В исследование включен 31 пациент (24 девочки и 7 мальчиков). Медиана возраста дебюта заболевания составила 12,6 [10,18; 13,50] года, медиана индекса SELENA-SLEDAI на момент верификации диагноза — 12 [9,0; 17,5]. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов в соответствии с классификационными критериями SLICC 2012 г. на момент верификации диагноза представлена в таблице 2.

Основанием для назначения БЛМ у всех пациентов стала недостаточная эффективность предшествующей терапии с сохраняющимся высоким уровнем анти-ДНК и гипокомплементемией у всех, наличием поражения кожи у 87,1%, суставов у 77,4%, мочевого синдрома у 32,3% (за счет микрогематурии и протеинурии в пределах 1,0 г/сут.) с невозможностью снижения дозы пероральных ГК у всех пациентов. Уровень анти-ДНК более чем в 2 раза превышал верхнюю границу референсных значений в 19 (73,1%) случаях. Среди пациентов с гипокомплементемией 12 имели снижение как С3-,

Таблица 2. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов (N=31)

Показатели	n (%)
Острое поражение кожи	26 (83,9)
Хроническая кожная волчанка	5 (16,1)
Язвы слизистой оболочки	8 (25,8)
Нерубцовая алопеция	15 (48,4)
Артрит	24 (77,4)
Серозит	5 (16,1)
Поражение почек	12 (38,7)
Нейропсихические нарушения	3 (9,7)
Гемолитическая анемия	1 (3,2)
Лейко/лимфопения	24 (77,4)
Тромбоцитопения	9 (29,0)
АНФ+	31 (100)
Анти-ДНК+	26 (83,9)
Антитела к антигену Смита+	7 (22,6)
Антифосфолипидные антитела+	7 (22,6)
Гипокомплементемия	18 (58,1)
Положительная проба Кумбса	11 (35,5)

Примечание: АНФ — антинуклеарный фактор; анти-ДНК — антитела к ДНК

так и С4-компонентов комплемента, 1 — только С3, 5 — только С4. 25 (80,6%) пациентов были высокопозитивны по антинуклеарному фактору Нер-2 (≥ 1280). Медиана возраста начала терапии БЛМ составила 15,7 [13,65; 16,95] года, медиана продолжительности заболевания на момент назначения БЛМ — 2,15 [0,9; 4,4] года. У 10 (32,3%) пациентов продолжительность заболевания на момент первой инфузии БЛМ составила менее 1 года. Медиана SELENA-SLEDAI на момент начала терапии БЛМ составила 8 [6; 12]. 35,5% пациентов имели высокую, 51,6% — среднюю, 12,9% — низкую активность заболевания. Медиана дозы пероральных ГК на момент начала терапии БЛМ составила 15 [10; 21] мг/сут., 32,26% пациентов получали ГК в высокой, 54,84% — в средней, 12,9% — в низкой дозе. Все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая гидроксихлорохин ($n=30$ — 96,8%), микрофенолата мофетил ($n=15$ — 48,4%), метотрексат ($n=4$ — 12,9%), азатиоприн ($n=2$ — 6,4%), циклоспорин ($n=1$ — 3,2%). У одной пациентки имелся предшествующий опыт применения циклофосфана; 12 (38,7%) больных после верификации диагноза получали пульс-терапию ГК. 5 (16,1%) пациентов имели предшествующий опыт применения ритуксимаба с развитием серьезной НР у 3 и недостаточной эффективностью с быстрой утратой эффекта у 2 детей. 3 ребенка имели сопутствующую патологию (гипотиреоз, эпилепсия, бронхиальная астма), по поводу которой получали отрегулированную терапию и были в стабильном состоянии.

У 25 пациентов продолжительность терапии составила более 6 месяцев, у 18 — 12 мес., у 10 — 24 мес., у 4 — более 4 лет. Медиана продолжительности терапии — 20 [12; 27] мес. У троих пациентов продолжительность терапии не превышала 4–5 мес., в связи с чем оценка эффективности не проводилась.

Через 6 мес. от начала терапии медиана SLEDAI составила 4 [2; 6] (рис. 1); медиана дозы пероральных ГК снижена

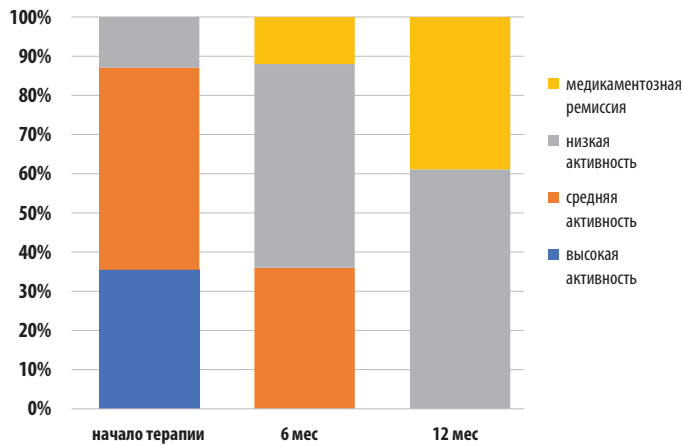


Рис. 1. Динамика активности заболевания в течение 12 мес. терапии

до 10 [8,25; 17,50] мг/сут. (рис. 2). У 15 (60%) пациентов зафиксировано снижение уровня анти-ДНК до референсных значений, у 9 (36%) нормализовался уровень комплемента, однако статистически значимых различий к 6 мес. не выявлено. После 12 мес. терапии медиана SLEDAI составила 2 [2; 4] ($p=0,034$ при сопоставлении с исходными значениями; рис. 1), медиана дозы пероральных ГК — 5 [5; 8] мг/сут. ($p=0,012$ по сравнению с исходными значениями; рис. 2) при сохранении терапии гидроксихлорохином и цитостатическими препаратами. У 9 (50%) пациентов зафиксирован нормальный уровень анти-ДНК ($p=0,02$ при сравнении с исходными данными), только у 5 (27,7%) больных сохранялась гипокомплементемия ($p=0,047$ при сравнении с исходными данными).

У 5 пациентов терапия завершена при продолжительности более 12 мес. В одном случае основанием для отмены БЛМ стала стойкая ремиссия заболевания, продолжительность его применения составила 25 мес. В 4 (12,9%) случаях БЛМ отменен в связи с развитием вторичной неэффективности через 12, 21, 25 и 36 мес. от момента проведения 1-й инфузии.

Подавляющее большинство пациентов хорошо переносят БЛМ, в 3 (9,7%) случаях наблюдались серьезные НР: затяжной диарейный синдром (после 1-й инфузии); синдром Лайелла (после 2-й инфузии; рис. 3); инфузионная реакция (затруднение дыхания, побледнение кожных покровов, тахикардия при проведении 2-й инфузии), — что послужило основанием для отмены терапии. Из НР легкой и средней степени тяжести, не потребовавших отмены терапии, зафиксированы различные инфекции: инфекции верхних дыхательных путей — у 46,4%; у 2 пациентов — герпетическая инфекция; в 1 случае — онихомикоз. Ни в одном случае не наблюдалось статистически значимого учащения эпизодов инфекционных заболеваний. В одном случае через 24 мес. от начала терапии БЛМ выявлен вираж туберкулиновых проб без очага инфекции. С учетом того, что пациентка находилась в стойкой ремиссии заболевания более 1,5 лет; это послужило дополнительным аргументом в пользу решения об отмене терапии БЛМ. У одной пациентки на протяжении первых трех месяцев фиксировалась нейтропения 2–3-й степени, купировавшаяся в дальнейшем без коррекции сроков введения препарата и сопутствующей терапии.

У 9 пациентов, получающих БЛМ, на момент начала терапии зафиксирован отличный от нулевого значения

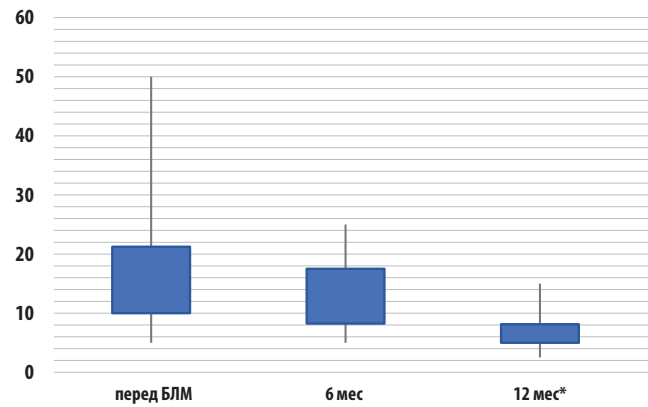


Рис. 2. Динамика дозы пероральных глюкокортикоидов (мг/кг в сутки) в течение 12 мес. терапии: БЛМ — белимумаб; * — $p<0,05$

индекс повреждения SDI — медиана составила 1 [1; 2]; у двоих больных SDI на момент начала терапии БЛМ составил 3. Все эти пациенты исходно получали ГК в высокой дозе из расчета 1 мг/кг массы тела. После назначения БЛМ не зафиксировано новых повреждений; у одной пациентки после 3 мес. терапии БЛМ купированы проявления стероидного диабета с полной отменой инсулинотерапии; после 12 мес. терапии зафиксировано уменьшение зоны инфарктов костного мозга в области коленных суставов (рис. 4).



Рис. 3. Токсикодермия генерализованная по типу ограниченного синдрома Лайелла у пациентки В., 16 лет, с диагнозом системной красной волчанки, развившейся на четвертые сутки после 2-й инфузии белимумаба (фото из собственного архива авторов)

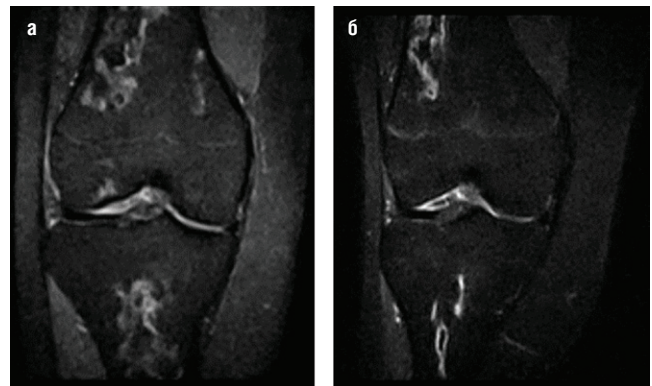


Рис. 4. Динамика очагов аваскулярного некроза в области правого коленного сустава на фоне терапии белимумабом у пациентки Б., 16 лет (магнитно-резонансная томография, режим STIR): а — перед назначением белимумаба; б — после 12 мес. терапии белимумабом

Обсуждение

Возраст дебюта заболевания, гендерное соотношение, активность заболевания по SLEDAI и проводимая на момент начала инфузий БЛМ терапия в целом были аналогичны у наших пациентов и в опубликованных ранее работах [15, 20, 22].

Медиана продолжительности заболевания в нашей группе пациентов сопоставима с данными P. Zeng и соавт. [19], но превышает аналогичный показатель в исследованиях других авторов [15, 20, 22]. При этом в одно из первых исследований БЛМ J.S. Hui-Yuen и соавт. [18], результаты которого были опубликованы в 2015 г., вошли 39 больных юСКВ с большей продолжительностью заболевания, но тем не менее в большинстве своем ответившие на эту терапию. Среди наших пациентов около трети составили дети с продолжительностью заболевания менее 1 года, что отражает современную тенденцию к более раннему назначению ГИБП. В обновленных рекомендациях EULAR, опубликованных в 2023 году, для взрослых пациентов с СКВ возможно назначение ГИБП как в комбинации с синтетическими БПВП, так и в качестве равноценной альтернативы в более ранние сроки [32]. Стратегия лечения до достижения цели (T2T, treat-to-target), направленная на улучшение прогноза при юСКВ, предполагает более раннее назначение иммуносупрессивной терапии, в том числе ГИБП, с возможностью использования меньших доз ГК [11, 33]. 16,1% наших пациентов имели предшествующий опыт применения ритуксимаба; в ранее опубликованных работах также представлены аналогичные немногочисленные наблюдения [23–25].

Согласно данным опубликованных исследований, БЛМ продемонстрировал хорошую эффективность в отношении слизисто-кожных проявлений СКВ, поражения суставов, тромбоцитопении у пациентов с высоким уровнем анти-ДНК и гипокомплементемией в случае необходимости более быстрого снижения дозы пероральных ГК в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), а также в реальной клинической практике [5, 15, 18], что стало основой для предпочтительного выбора круга пациентов для назначения БЛМ в нашей практике после регистрации препарата в Российской Федерации. Подавляющее большинство наших пациентов имели поражение кожи, артрит, позитивность по анти-ДНК, более чем у половины выявлялась гипокомплементемия. В исследуемой группе поражение кожи в основном было представлено изменениями в рамках острой кожной красной волчанки у пациентов, которые хорошо ответили на назначенную терапию. В доступной литературе мы нашли одно описание высокой эффективности БЛМ при очень редком варианте кожного поражения — у девочки с юСКВ при рефрактерной к предшествующей терапии буллезной красной волчанке [27]. Около трети наших пациентов имели изменения мочевого осадка, на момент назначения БЛМ ни у одного пациента не было нефротического синдрома. Несмотря на то, что наличие высокоактивного нефрита было критерием исключения из исследования PLUTO, при оценке результатов этого исследования зафиксировано снижение протеинурии в группе БЛМ по сравнению с плацебо [15], а в исследовании D. Wang и соавт. [20] две трети пациентов имели люпус-нефрит со статистически значимым снижением протеинурии на 24-й и 52-й неделях. В клиническом наблюдении, опубликованном F. Fontana и соавт. [25], назначение БЛМ в 3-й линии терапии у пациентки с активным волчаночным

нефритом (класс IV-S) и криптококковым менингитом в анамнезе, развившимся на фоне применения циклофосфамида, привело к быстрому и значимому снижению протеинурии и концентрации анти-ДНК, нормализации уровня комплемента при хорошей переносимости препарата. Аналогичные данные получены в работе Y. Hu и соавт. [26], где лечение БЛМ при люпус-нефрите (класс IVA/C+V) оказалось высокоэффективным в 3-й линии терапии при продолжительности заболевания более трех лет. В публикации L. Lou и соавт. [28] приводится наблюдение пациента 4 лет 8 мес. с люпус-нефритом (класс V) с нефротическим синдромом, вторичным синдромом Фанкони (генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев), получавшего ГК и микофенолата мофетил с недостаточным эффектом и у которого медикаментозная ремиссия была достигнута после 9 инфузий БЛМ. У взрослых пациентов БЛМ зарегистрирован FDA по показанию активного волчаночного нефрита в 2020 г., в Российской Федерации — в 2021 г. [9]. В настоящее время ведутся клинические исследования БЛМ при мембранозной нефропатии и системных васкулитах с поражением почек [34]. Однако пилотное исследование БЛМ при рецидивирующем нефротическом синдроме, в которое были включены 10 детей, не получило ожидаемого результата: при хорошей переносимости эффективность терапии оказалась сомнительной [35], что, вероятно, можно объяснить другими механизмами, задействованными в формировании данной патологии.

Для оценки эффективности терапии мы использовали индекс активности SELENA-SLEDAI, который продемонстрировал отчетливую положительную динамику уже начиная с 6 мес. терапии. В опубликованных ранее исследованиях указаны различные параметры ответа для оценки эффективности лечения БЛМ. H.I. Brunner и соавт. [15] применяли Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) в качестве основного показателя исхода, но на 52-й неделе не было статистически значимой разницы между группами БЛМ и плацебо. J.S. Hui-Yuen и соавт. [18] использовали упрощенную версию SRI, и у 65% пациентов с юСКВ наблюдалось уменьшение клинических проявлений по меньшей мере на 50% после 6 мес. лечения. Ретроспективное исследование L. Akbar и соавт. [24] включало множество параметров ответа и показало заметное уменьшение индекса SLEDAI через 6 месяцев у всех пациентов. Три других работы также показали уменьшение SLEDAI к 6-му и/или 12-му месяцу наблюдения [20, 21, 23]. При этом только два исследования зафиксировали статистически значимое уменьшение SLEDAI [18, 20]. M. Kang и соавт. [22] не наблюдали статистически значимых различий динамики активности по SLEDAI в группе БЛМ по сравнению с группой традиционной терапии, однако продолжительность этого исследования составила всего 24 недели. L. Akbar и соавт. [24] использовали также общую оценку активности врачом (PGA, Physician Global Assessment): она снижалась при 6-месячном наблюдении и при последнем посещении, сроки которого не были указаны. Между тем, D. Wang и соавт. [20] в исследовании 2022 г. зафиксировали уменьшение PGA на 75% и 85% на 6-м и 12-м месяцах наблюдения.

Наряду со снижением активности по SLEDAI после 6 мес. терапии отмечалось статистически значимое уменьшение концентрации анти-ДНК и нормализация уровня комплемента по сравнению с исходными значениями к 12 мес. терапии. Эти данные соответствуют ранее полученным результатам. На 52-й неделе в исследовании

PLUTO в группе БЛМ наблюдалось снижение концентрации анти-ДНК на 44,9% и более выраженное повышение уровня С3 и С4 по сравнению с группой плацебо (на 17,3% и 50% против 6% и 18,1% соответственно) [15]. J.S. Hui-Yuen и соавт. [18] сообщили, что у 50% больных из их выборки снизился уровень анти-ДНК, а также зафиксировано повышение содержания комплемента на 25% по сравнению с исходным у 18% пациентов. L. Akbar и соавт. [24], наблюдавшие пациентов с моногенной волчанкой в течение 6 мес., также зафиксировали снижение уровня анти-ДНК при сохранении гипокомplementемии, которая у больных этой группы была генетически детерминирована. По данным D. Wang и соавт. [20], частота позитивности по анти-ДНК за 6 мес. снизилась на 46,6%, и этот эффект сохранялся на 12-м месяце наблюдения; уровень С4 повысился более чем на 58%, а С3 — более чем на 50% через 6 и 12 мес. L. Wang и соавт. [21] отметили снижение доли пациентов, позитивных по анти-ДНК, на 29,4% и 66,3% при 6- и 12-месячном наблюдении соответственно.

Согласно полученным результатам, дозу пероральных ГК удалось снизить у всех пациентов; статистически значимые различия наблюдались к 12 мес. терапии. Это соответствует ранее опубликованным результатам РКИ и других исследований [15, 18–26]. В некоторых из этих работ доза пероральных ГК была существенно снижена уже начиная с 6 мес. терапии [21, 23]. В исследовании J.S. Hui-Yuen и соавт. [18] через 6 мес. после начала лечения БЛМ прием ГК был прекращен у 35% пациентов с юСКВ и у 11% пациентов с дебютом СКВ во взрослом возрасте ($p=0,002$). В опубликованном нами ранее клиническом наблюдении возможность интенсификации снижения дозы пероральных ГК позволила отменить инсулинотерапию у пациентки со стероидным диабетом через 3 мес. после начала лечения БЛМ [29].

Наши пациенты хорошо переносили БЛМ: зафиксировано всего три серьезных НР, послуживших основанием для отмены препарата. Согласно данным РКИ PLUTO, на фоне терапии БЛМ легкие НР испытывали 79,2% детей, в то время как в группе плацебо — 82,5%, серьезные НР зафиксированы у 17% пациентов, получавших БЛМ по сравнению с 35% в группе плацебо [15]. Частота инфекций в исследовании PLUTO среди детей, получавших БЛМ, была ниже, чем в группе плацебо. J.S. Hui-Yuen и соавт. не приводят отдельные данные по безопасности БЛМ при юСКВ: суммарно из 195 пациентов у 3 отмечены инфузионные реакции, у 7 — тяжелые инфекции [18]. По данным P. Zeng и соавт. [19], M. Kang и соавт. [22], частота НР была ниже у пациентов, получавших БЛМ; о серьезных НР не сообщалось. D. Wang и соавт. [20] наблюдали НР у 11,5% детей; серьезных НР, потребовавших отмены терапии, не зафиксировано. Среди НР легкой степени отмечались в основном инфекции верхних дыхательных путей. Инфузионные реакции наблюдались в единичных случаях в трех исследованиях [15, 20, 21]. У взрослых пациентов частота инфузионных реакций варьировала от 1% до 13,6% и не отличалась от таковой в группе плацебо [9]. L. Akbar и соавт. [24] зафиксировали один летальный исход от сепсиса, однако следует отметить, что в этом исследовании все пациенты имели моногенную волчанку с исходно повышенным риском тяжелых инфекций. Среди наших больных в одном случае на протяжении первых 3 месяцев терапии отмечалась нейтропения 2–3-й степени, не сопровождавшаяся инфекционными осложнениями. В доступной литературе случаев нейтропении у детей в хронологической связи с БЛМ не описано. У взрослых пациентов лейкопения фиксировалась в 4,2% случаев, нейтропения — в 5,2% [9].

В нашем исследовании 58,1% пациентов получали терапию в течение 12 и более месяцев, 32,3% — 24 месяца и более, тогда как в ранее опубликованных работах период наблюдения составлял 6 и 12 мес., за исключением исследования по моногенной волчанке [24].

В исследуемой группе у 12,9% больных зафиксированы обострения заболевания на сроках 12 месяцев терапии и более. Согласно данным H.I. Brunner и соавт. [15], у 17% пациентов в группе БЛМ наблюдалось обострение заболевания, по сравнению с 35% в группе плацебо. J.S. Hui-Yuen и соавт. [18], а также J.E. Roberts и соавт. [23] зафиксировали самую низкую частоту обострений — 4% и 4,7% соответственно. L. Akbar и соавт. наблюдали обострение у 16,7% пациентов [24]. В некоторых исследованиях [20, 21] обострений не зафиксировано.

В течение всего периода терапии БЛМ у наших пациентов не отмечено нарастания индекса повреждения, в двух случаях зафиксирована положительная динамика очагов аваскулярных некрозов. Это согласуется с данными R.F. van Vollenhoven и соавт. [36], которые отмечали минимальное прогрессирование повреждения на фоне длительной терапии БЛМ у взрослых пациентов с СКВ, наблюдавшихся в течение 8 лет.

Заключение

На основании результатов настоящего исследования и опыта применения БЛМ, обобщенного в литературных источниках, можно утверждать, что эта терапия может быть эффективным вариантом лечения у пациентов с юСКВ при умеренной и высокой активности заболевания, обусловленной в первую очередь поражением кожи, слизистых оболочек и суставов, при наличии высокого уровня анти-ДНК и гипокомplementемии. На фоне применения БЛМ зафиксировано значительное снижение дозы пероральных ГК, отсутствие прогрессирования индекса повреждения при хорошем профиле безопасности у подавляющего числа больных. Назначение ГИБП пациентам с юСКВ имеет хорошие перспективы, должно проводиться с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента, наличия сопутствующей и коморбидной патологии, а также факторов риска, ассоциированных с неэффективностью либо с осложнениями проводимой стандартной терапии. Знание этих нюансов и умение прогнозировать отдаленные результаты лечения являются крайне важными в аспекте выбора оптимальной схемы терапии в сложных клинических ситуациях, поскольку именно такой подход поможет достичь долговременной ремиссии заболевания, снизить риск нежелательных явлений и статистически значимо повысить качество жизни пациента.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, de Leeuw K, Bijl M, Dolhain RJEM, et al. Long-term clinical outcomes in a cohort of adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):290-301. doi: 10.1002/art.40697
2. Асеева ЕА, Лила АМ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ, Глухова СИ. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». *Современная ревматология.* 2022;16(5):13-21. [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, Nasonov EL, Glukhova SI. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):13-21 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21
3. Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus – Are children miniature adults? *Clin Immunol.* 2022;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907
4. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA; UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* 2016;25(14):1542-1550. doi: 10.1177/0961203316644333
5. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of pediatric systemic lupus erythematosus: Focus on belimumab. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2503-2513. doi: 10.2147/DDDT.S216193
6. Chen YC, Hsu CY, Tsai MC, Fu LS, Huang YC. Remission and long-term remission of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Front Pediatr.* 2023;11:1272065. doi: 10.3389/fped.2023.1272065
7. Smith EMD, Tharmaratnam K, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Brennan M, et al. Attainment of low disease activity and remission targets reduces the risk of severe flare and new damage in childhood lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3378-3389. doi: 10.1093/rheumatology/keab915
8. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
9. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
10. Watson L, Beresford MW, Maynes C, Pilkington C, Marks SD, Glackin Y, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus.* 2015;24(1):10-17. doi: 10.1177/0961203314547793
11. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs.* 2021;23(4):331-347. doi: 10.1007/s40272-021-00457-z
12. Каледа МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ, Шаповаленко АН, Федоров ЕС, Пачкория ТН. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):208-214. [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, Shapovalenko AN, Fedorov ES, Pachkoria TN. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):208-214 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-208-214
13. Chen F, Zheng Y, Chen X, Wen Z, Xu Y, Yang J, et al. Belimumab in childhood systemic lupus erythematosus: A review of available data. *Front Immunol.* 2022;13:940416. doi: 10.3389/fimmu.2022.940416
14. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1066-1073. doi: 10.1172/JCI38010
15. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: Results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101
16. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Mori M, Pilkington CA, Syed R, Takei S, et al. Efficacy and safety of belimumab in paediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus: An across-study comparison. *RMD Open.* 2021;7(3):e001747. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001747
17. Dimelow R, Ji B, Struemper H. Pharmacokinetics of belimumab in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(6):622-633. doi: 10.1002/cpdd.889
18. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, Li X, Eichenfield AH, Bermudez LM, et al. Safety and efficacy of belimumab to treat systemic lupus erythematosus in academic clinical practices. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2288-2295. doi: 10.3899/jrheum.150470
19. Zeng P, Zeng HS, Tang XM, Zhang QY, Dang XQ. Efficacy and safety analysis of belimumab for 28 weeks in real-world Chinese children with systemic lupus erythematosus: A retrospective multicenter pilot study. *Chin J Pract Pediatr.* 2021;36:858-368. doi: 10.19538/j.ek2021110612
20. Wang D, Shan C, Liu J, Zhang R, Zhu G, Gao T, et al. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A single-center, real-world, retrospective study. *Front Immunol.* 2022;13:1067721. doi: 10.3389/fimmu.2022.1067721
21. Wang L, Liang X, Cao Z, Wang D, Luo Y, Feng Y, et al. Evaluation of belimumab in treatment of Chinese childhood-onset systemic lupus erythematosus: A prospective analysis from a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(5):1437-1446. doi: 10.1093/rheumatology/kead406
22. Kang M, Zhu J, Xu YJ, Li SN, Lai JM. [Efficacy and safety of belimumab treatment in childhood-onset systemic lupus erythematosus]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2022;102(48):3881-3885 (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220302-00438
23. Roberts JE, Burn C, Sadun RE, Smitherman EA, Wenderfer SE, Son MBF. Real-world use and outcomes of belimumab in childhood-onset lupus: A single-center retrospective study. *Lupus.* 2023;32(9):1111-1116. doi: 10.1177/09612033231187752
24. Akbar L, Alsagheir R, Al-Mayouf SM. Efficacy of a sequential treatment by belimumab in monogenic systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(4):184-189. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20087
25. Fontana F, Alfano G, Leonelli M, Cerami C, Ligabue G, Spinella A, et al. Efficacy of Belimumab for active lupus nephritis in a young Hispanic woman intolerant to standard treatment: A case report. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):276. doi: 10.1186/s12882-018-1066-3
26. Hu Y, Yuan J, Wang B, Ma L, Zha Y. Efficacy of belimumab for severe childhood-onset systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(34):e34800. doi: 10.1097/MD.00000000000034800
27. Zeng HQ, Lu XP, Yan ZB, Ye ZZ. First case presentation of refractory pediatric bullous lupus erythematosus (BSLE) treatment with belimumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(21):7980-7985. doi: 10.26355/eurrev_202211_30151

28. Lou L, Guo H, Shao M. Systemic lupus erythematosus complicated with Fanconi syndrome: A case report and literature review. *Front Pediatr.* 2024;11:1230366. doi: 10.3389/fped.2023.1230366
29. Каледа М.И., Никишина И.П., Фирса А.В. Применение белиума у пациентки с системной красной волчанкой с ювенильным дебютом и стероидным диабетом: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(6):546-553. [Kaleda MI, Nikishina IP, Firsav AV. Belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus with juvenile onset and steroid-induced diabetes: Clinical case. *Current Pediatrics.* 2023;22(6):546-553 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v22i6.2649
30. 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
31. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravello A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(Suppl 11):S112-S117. doi: 10.1002/acr.20623
32. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
33. Smith EMD, Aggarwal A, Ainsworth J, Al-Abadi E, Avcin T, Bortey L, et al.; cSLE T2T International Task Force. Towards development of treat to target (T2T) in childhood-onset systemic lupus erythematosus: PReS-endorsed overarching principles and points-to-consider from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(6):788-798. doi: 10.1136/ard-2022-223328
34. Williams CEC, Lamond M, Marro J, Chetwynd AJ, Oni L. A narrative review of potential drug treatments for nephritis in children with IgA vasculitis (HSP). *Clin Rheumatol.* 2023;42(12):3189-3200. doi: 10.1007/s10067-023-06781-8
35. Vivarelli M, Colucci M, Gargiulo A, Bettini C, Lo Russo A, Emma F. Belimumab for the treatment of children with frequently relapsing nephrotic syndrome: The BELNEPH study. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(2):377-383. doi: 10.1007/s00467-021-05175-9
36. Van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, Thomas M, Heath A, Lustine T, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A phase III study extension. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):281-291. doi: 10.1093/rheumatology/kez279

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

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

Пачкорья Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>

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

Иммунофенотипы системной красной волчанки – особенности клинических и лабораторных нарушений

А.С. Авдеева¹, А.П. Алексанкин^{1,2}, Е.В. Четина¹, Ю.Н. Горбунова¹, Т.В. Попкова¹,
Г.А. Маркова¹, Т.А. Панафидина¹, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» 117418, Российская Федерация, Москва, ул. Цюрупы, 3
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
²Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery 117418, Russian Federation, Moscow, Tsyuryupy str., 3
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

Цель исследования — оценить субпопуляции В-лимфоцитов и особенности интерферонового (ИФН) статуса у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), уточнить взаимосвязь иммунологических показателей с клиническими проявлениями болезни.

Материал и методы. В анализ было включено 139 пациентов (123 (88%) женщины и 16 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ. Длительность заболевания составила 3,0 [0,3; 12,0] года, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 7 [4; 11] баллов, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) — 0 [0; 1] баллов. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, включая определение В-клеток, общей популяции В-клеток памяти, непереклоченных и переклоченных В-клеток памяти, наивных, транзитных В-клеток, плазмобластов, проводилось методом многоцветной проточной цитофлуорометрии. ИФН-статус оценивали по экспрессии ИФН-стимулированных генов (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Было выявлено два иммунологических «паттерна» — преобладающего иммунологического механизма патогенеза заболевания (СКВ) с преимущественной активацией ИФН I типа и с преимущественной активацией В-клеточного звена иммунной системы. Иммунологический фенотип с активацией ИФН I типа ассоциировался с высокой иммунологической активностью, преимущественным поражением кожи, лейкопенией, а фенотип с преимущественной активацией В-клеточного звена — с поражением почек и нервной системы.

Заключение. Результаты работы позволяют говорить о широком разнообразии иммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза СКВ. Можно выделить ряд ведущих молекулярных «паттернов» патогенеза заболевания, которые необходимо учитывать для выбора эффективного «таргетного» препарата.

Ключевые слова: системная красная волчанка, субпопуляции В-лимфоцитов, интерфероновый «автограф», иммунофенотип

Для цитирования: Авдеева АС, Алексанкин АП, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Маркова ГА, Панафидина ТА, Насонов ЕЛ. Иммунофенотипы системной красной волчанки — особенности клинических и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):394–401.

IMMUNOPHENOTYPES OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS — FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY DISORDERS

Anastasia S. Avdeeva¹, Andrey P. Aleksankin^{1,2}, Elena V. Tcheta¹, Yulia N. Gorbunova¹, Tatiana V. Popkova¹,
Galina A. Markova¹, Tatiana A. Panafidina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

The aim — to evaluate subpopulations of B lymphocytes and features of interferon (IFN) status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), to clarify the relationship of immunological parameters with clinical manifestations of the disease

Material and methods. 139 patients (123 (88%) women and 16 (12%) men) with a definite diagnosis of SLE were included in the analysis. The disease duration was 3.0 [0.3; 12.0] years, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 7 [4; 11] points, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) — 0 [0; 1] points. Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes, including determination of B cells, the general population of memory B cells, non-switched and switched memory B cells, naive, transient B cells, and plasmablasts was carried out using multicolor flow cytometry. IFN status was assessed by the expression of IFN-stimulated genes (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*) using real-time polymerase chain reaction

Results. Two immunological “patterns” were identified — the prevailing immunological mechanism of the pathogenesis of the disease — SLE — with predominant activation of type I IFN and with predominant activation of the B cell component of the immune system. The immunological phenotype with activation of type I IFN was associated with high immunological activity, predominant skin damage, leukopenia, and the phenotype with predominant activation of the B cell link was associated with damage to the kidneys and nervous system.

Conclusion. The results of the work suggest a wide variety of immune mechanisms underlying the pathogenesis of SLE. It is possible to identify a number of leading molecular “patterns” of the pathogenesis of the disease, which must be taken into account to select an effective “targeted” drug.

Key words: systemic lupus erythematosus, B lymphocyte subpopulations, interferon signature, immunophenotype
For citation: Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tcheta EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Markova GA, Panafidina TA, Nasonov EL. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus — features of clinical and laboratory disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):394–401 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-394-401

Контакты: Авдеева
Анастасия Сергеевна,
9056249400@mail.ru
Contacts:
Anastasia Avdeeva,
9056249400@mail.ru

Поступила 30.05.2024
Принята 05.07.2024

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Патогенез СКВ характеризуется многообразием иммунных нарушений, в первую очередь активацией аутореактивных В-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих широкий спектр аутоантител, а также нарушением врожденного типа иммунного ответа, проявляющемся в избыточной продукции интерферонов (ИФН) I типа дендритными клетками (ДК), распознающими иммунные комплексы, состоящие из нуклеиновой кислоты и аутоантител [2–10]. ИФН I типа действуют на все ядродержащие клетки для подавления репликации вирусов, а также имеют ряд иммуностимулирующих свойств, в том числе индуцируют созревание и активацию миелоидных ДК, поляризуют иммунный ответ по Th1-типу, способствуют активации В-лимфоцитов, продукции антител и переключению класса иммуноглобулинов [7, 8]. Активность ИФН I типа обычно измеряется на основании экспрессии ИФН-стимулированных генов (ИСТ), которую называют «интерфероновый автограф» [8]. Наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью и активностью СКВ [9, 10]. В-лимфоциты играют ключевую роль в развитии и прогрессировании СКВ, в первую очередь посредством продукции широкого спектра аутоантител; также они способны презентировать антигены Т-лимфоцитам, продуцировать широкий спектр цитокинов и костимуляторных молекул, рекрутировать субпопуляции Т-лимфоцитов и дендритных

клеток. Особенности субпопуляций В-лимфоцитов широко изучаются у пациентов с СКВ. Большинство авторов указывают на снижение содержания непереключенных клеток памяти и повышение числа переключенных клеток памяти, а также эффекторных клеток памяти (двойных негативных) при СКВ по сравнению со здоровыми донорами [3–6]. Данные литературы о содержании основных субпопуляций В-лимфоцитов в периферическом кровотоке при СКВ суммированы в таблице 1.

Наряду с широким спектром иммунологических нарушений, СКВ характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений, что позволяет говорить о ней как о «клинико-иммунологическом синдроме». [1] Широкое развитие «омиксных» технологий (протеомики, транскриптомики, геномики) может позволить выделить ряд субтипов заболевания на молекулярном уровне. Так, анализ экспрессии более 700 генов, ассоциирующихся с различными звеньями патогенеза, позволил выделить три кластера превалирующих иммунных нарушений: гиперактивация нейтрофилов, коррелирующая с пролиферативным нефритом; активация «лимфоидного» компонента; смешанный кластер [17]. Выделение различных молекулярных «паттернов», отражающих ведущие звенья патогенеза заболевания, может позволить выявить важные особенности отдельных подгрупп пациентов, а также разработать персонализированный подход к терапии.

Целью работы является оценка субпопуляции В-лимфоцитов и особенностей интерферонов статуса у пациентов с системной красной волчанкой, уточнение взаимосвязи иммунологических показателей с клиническими проявлениями болезни

Таблица 1. Циркулирующие В-лимфоциты у пациентов с системной красной волчанкой (основные популяции)

Субпопуляции В-лимфоцитов	Стадия дифференцировки	Взаимосвязь с активностью
CD19 ^{hi} CD21-CD38 ^{low} IgM ^{low} CD23- CD23-IgD ⁺ CD27-	Активированные наивные В-лимфоциты	Уровень повышен; возможные предшественники плазматических клеток; коррелируют с тяжестью заболевания [4]
IgD ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁺	Непереключенные клетки памяти	Содержание снижено; коррелируют с тяжестью заболевания и содержанием аутоантител [5, 11–13]
IgD-CD27 ⁺	Переключенные клетки памяти	Уровень повышен; менее восприимчивы к терапии [6, 11–13]
IgD-CD27-	Двойные негативные клетки памяти	Уровень повышен; коррелируют с активностью заболевания, поражением почек, уровнем аутоантител [12, 14]
TLR4 ⁺ CXCR4 ⁺ CD27 ^{hi} CD38 ^{hi} CD138 ⁺	Плазматические клетки	Уровень повышен; коррелируют с активностью заболевания и тяжелым поражением почек [15]
HLA-DR ^{hi} CD27 ^{hi}	Плазмобласты	Уровень повышен; ассоциируется с анти-дсДНК [16]

Примечание: анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК

Материал и методы

В наблюдательное проспективное исследование включено 139 пациентов (123 (88%) женщины и 16 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [18]. Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 25 от 23.12.2021). Общая характеристика пациентов при включении представлена в таблице 2.

При включении в исследование медиана длительности СКВ составила 3,0 [0,3; 12,0] года, активность заболевания соответствовала средней (SLEDAI-2K=7 [4; 11] баллов), индекс повреждения — низкому (SDI=0 [0; 1] баллов). На момент включения в исследование основными клиническими проявлениями СКВ являлись: гематологические нарушения (57%) с преобладанием лейкопении (37%); поражение суставов (артриты/артралгии) (40%); волчаночный нефрит (27%) с преобладанием IV (35%) и V (31%) классов по данным нефробиопсии; нерубцовая алопеция (25%); интерстициальное поражение легких (16%). Подавляющее большинство пациентов (94%) имели положительные антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) (70%) и гипокомплементемии по C3- и/или C4-компонентам комплемента (64%). Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [19] и синдром Шёгрена [20] обнаружены у 12% и 32% пациентов соответственно. За весь период наблюдения невропсихические проявления СКВ имели место у 16 пациентов: (эпилептический приступ — у 1, психоз — у 2, моно/полиневрит — у 2, периферическая полинейропатия — у 8, острое нарушение сознания — у 3). Из лекарственных препаратов наибольшее число больных, включенных в исследование, принимали глюкокортикоиды (84%) в низких дозах (Me — 10,0 [6,25; 20,0] мг/сут.) в сочетании с гидроксихлорохином (ГХ) (81%) в дозе 200 мг/сут. Иммуносупрессанты использовались реже, в основном микофенолата мофетил (21%), в единичных случаях — метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид. Никто из пациентов не получал терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Кроме того, 19/139 (14%) пациентов не получали терапию — это были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но самостоятельно отменившие лечение.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определили с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K) [21]. Для оценки необратимых органных повреждений применяли индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SDI) [22]. Уровень АНФ определялся методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реагентов IMMCO Diagnostics (США). Специфические антинуклеарные антитела (АНА) к отдельным ядерным антигенам определялись с использованием коммерческих наборов реагентов ORGENTEC Diagnostika (Германия). По рекомендации фирмы-изготовителя нормальные значения составляли: анти-дсДНК — 0,0–20,0 ME/мл; антитела к Smith-антигену

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с системной красной волчанкой на момент включения в исследование (n=139)

Проявления СКВ на момент включения в исследование	Частота, %
Конституциональные	
• лихорадка	5
• лимфаденопатия	5
• потеря веса	10
Кожно-слизистые	
• фотодерматит	8
• «бабочка»	19
• подострая кожная красная волчанка	5
• хроническое поражение кожи	15
• нерубцовая алопеция	25
• язвы слизистых	9
Суставно-мышечные	
• артрит/артралгии	40
• миалгии	5
Серозит	14
Нефрит	38/139 (27%)
Нефробиопсия	23/38 (60%)
• II класс ВН	4
• III класс ВН	26
• IV класс ВН	35
• V класс ВН	31
• VI класс ВН	4
Нейропсихические поражения (периферическая полинейропатия)	4
Гематологические нарушения	57
Иммунологические нарушения:	99
• АНФ $\geq$ 1/160	94
• позитивные анти-дсДНК	68
• позитивные анти-Sm	10
• гипокомплементемия	64
• позитивные аФЛ	21
• изолированная положительная прямая проба Кумбса	11
Интерстициальное поражение легких	16
Индекс повреждения (SDI), Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1] баллов
• 0 баллов	59
• 1 балл	18
• 2 балла	12
• 3 балла	7
• SDI $\geq$ 4 баллов	4
Индекс активности (SLEDAI-2K), Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 11] баллов
• ремиссия (SLEDAI-2K=0 баллов)	7
• низкая активность (SLEDAI-2K=1–4 балла)	33
• умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10 баллов)	35
• высокая активность (SLEDAI-2K=11–19 баллов)	14
• очень высокая активность (SLEDAI-2K $\geq$ 20 баллов)	11

Примечание: СКВ — системная красная волчанка; ВН — волчаночный нефрит; АНФ — антинуклеарный фактор; анти-дсДНК — антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm — антитела к Smith-антигену; аФЛ — антифосфолипидные антитела; SDI — индекс повреждения (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index); SLEDAI-2K — индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); Me — медиана

(анти-Sm) — 0,0–25,0 Ед/мл; антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(Ro) (анти-Ro/SS-A) — 0,0–25,0 Ед/мл; антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La) (анти-La/SS-B) — 0,0–25,0 Ед/мл; IgG-антитела к кардиолипину (аКЛ) — 0,0–10,0 GPL; аКЛ-IgM — 0,0–7,0 MPL; IgG-антитела против β 2-гликопротеина I (β 2-ГП I) — 0,0–8,0 Ед/мл; β 2-ГП I IgM — 0,0–8,0 Ед/мл.

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови включая определение В-клеток (CD19⁺), общей популяции В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺), непереключенных (CD19⁺IGD⁺CD27⁺) и переключенных (CD19⁺IGD⁺CD27⁺) В-клеток памяти, наивных (CD19⁺IGD⁺CD27⁺), транзитных (CD19⁺IGD⁺CD10⁺CD38⁺CD27⁺) В-клеток, плазмобластов (CD19⁺CD38⁺IGD⁺CD27⁺CD20⁺) и плазматических клеток (CD19⁺CD38⁺) проводилось методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на анализаторе Navios (Beckman Coulter, США). Для подсчета абсолютного количества (абс.) В-лимфоцитов использовался набор реагентов для прямого определения лимфоцитов Flow-Count™ Fluorospheres (Beckman Coulter, США) которые являются измеряемой суспензией флуоресцирующих микросфер. Использовались конъюгированные мышиные моноклональные антитела (мАТ): CD19-ECD (r phycoerythrin-Texas red®-X, IgG1, фикоэритрин техасский красный); CD45-PC7 (r phycoerythrin cyanin 7, IgG1, фикоэритрин цианин 7), CD38-PC5 (r phycoerythrin cyanin 5.1, IgG1, фикоэритрин цианин 5.1); CD20-PC5 (Beckman Coulter, США); CD10-PE (IgG1, hi10a), CD27-PE (IgG1,mT271) (Becton Dickinson, США), а также человеческие мАТ: IgD-FITC (fluorescein isothiocyanate, ia62, флуоресцеинизотиоцианат) (Becton Dickinson, США). Изотипический (негативный) контроль проводился для определения границ неспецифического связывания рецепторов В-лимфоцитов с мАТ с помощью набора реагентов Simultest imK Plus Kit (CD45-FITC, CD14-PE, CD3-FITC, CD19-PE, CD4-FITC, CD8-PE) и IgG1-FITC, IgG2a-PE (Becton Dickinson, США). Для каждого анализа было подсчитано 50 000 событий.

Для оценки ИФН-«автографа» были отобраны 3 гена (MX1, RSAD2, EPSTI1). Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А»

(ИнтерЛабСервис, Москва). Обратную транскриптазную (ОТ) реакцию проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» (ИнтерЛабСервис, Москва). Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) и наборы для экспрессии генов (Applied Biosystems, США) MX1 (Hs00895608_m1), RSAD2 (Hs00369813_m1), EPSTI1 (Hs01566789_m1); β -актин использовали в качестве эндогенного контроля. ИФН score был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. Экспрессия генов была измерена у 76 пациентов.

Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25–75-й процентиля]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Экспрессия ИФН-стимулированных генов и ИФН score у пациентов с СКВ была статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами: MX1 — 8,77 (2,6–15,57); RSAD — 24,2 (5,29–46,9); EPSTI — 14,4 (5,76–29,29); ИФН score — 17,4 (3,9–37,44); у доноров — 1,25 (0,79–1,65), 1,01 (0,69–1,73), 1,08 (0,74–2,11) и 1,13 (0,88–1,55) соответственно ($p < 0,05$). ИФН-«автограф» присутствовал у 55 (72,4%) пациентов и отсутствовал у 21 (27,6%) больных.

Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ИФН-«автографа». В данных группах были проанализированы основные клинико-лабораторные показатели (табл. 3).

Таблица 3. Показатели активности заболевания в группах пациентов в зависимости от наличия интерферонового «автографа»

Показатели	Наличие ИФН-«автографа» (n=55)	Отсутствие ИФН-«автографа» (n=21)
Возраст установления диагноза, годы	25,0 (18,0–34,0)	29,0 (22,0–39,0)
Длительность заболевания, мес.	24,0 (2,0–120,0)	48,0 (2,0–144,0)
SLEDAI-2K, баллы	7,0 (4,0–15,0)	8,0 (4,0–14,0)
SDI, баллы	0 (0–1)	1,0 (0–3,0)
Титр АНФ $\geq 1/1280$, n (%)	46 (83,6)	11 (52,4)*
Анти-дсДНК МЕ/мл	60,0 (25,7–160)	37,3 (14,9–100,0)*
Анти-Sm, Ед/мл	2,25 (1,1–13,2)	0,7 (0,1–1,7)*
Позитивных, n (%)	8 (14,5)	0*
С3, г/л	0,75 (0,52–0,92)	0,85 (0,59–1,01)
С4, г/л	0,1 (0,06–0,154)	0,1 (0,079–0,2)
Лейкоциты, $\times 10^9$	4,2 (3,2–5,6)	6,6 (4,2–8,8)*
Уровень лейкоцитов $< 4,0 \times 10^9$, n (%)	23 (41,8)	4 (19)*
Наличие эритемы на лице, n (%)	27 (49)	4 (19)*

Примечание: ИФН – интерферон; SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); SDI – индекс повреждения (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index); АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; * – $p < 0,05$ между группами

Как видно из таблицы, пациенты с наличием ИФН-«автографа» имели более высокую иммунологическую активность — более высокие значения анти-дсДНК, выше процент позитивности по анти-Sm, более низкий уровень лейкоцитов в крови, а также у них чаще выявлялась эритема на лице. В группе с наличием ИФН-«автографа» пациенты имели более высокий титр АНФ.

При анализе субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами отмечалась более высокие процентные концентрации (ПК) и абс. общего числа CD19⁺CD27⁺ В-клеток памяти (22,9 [12,1; 26,9]; 0,03 [0,01; 0,03] и 2,2 [1,1; 3,0]; 0,004 [0,001; 0,007] соответственно); ПК непереключенных CD19⁺CD27⁺IgD⁺-клеток (15,8 [7,1; 20,7] и 8,4 [3,7; 11,1] соответственно); ПК и абс. CD19⁺CD38⁺-плазматических клеток (72,4 [67,3; 82,5]; 0,1 [0,04; 0,2] и 0,08 [0,05; 0,1]; 0,0001 [0,0; 0,004] соответственно); ПК и абс. плазмобластов (3,4 [0,9; 4,6]; 0,003 [0,001; 0,004] и 0,2 [0,1; 0,2]; 0,0003 [0,0001; 0,0004]); ПК и абс. CD19⁺CD38⁺⁺CD10⁺IgD⁺CD27⁻-транзиторных клеток (16,2 [6,0; 19,7]; 0,03 [0,01; 0,03] и 0,08 [0,0; 0,1]; 0,0001 [0,0; 0,0003] соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях).

В результате анализа взаимосвязи субпопуляций В-лимфоцитов с клинико-иммунологическими фенотипами СКВ было установлено, что в группе больных с нефритом был выявлен более высокий уровень переключенных клеток памяти (15,4 (7,9–25,8), 0,02 (0,007–0,04) и 11,9 (5,9–17,9) и 0,01 (0,005–0,02) соответственно; $p = 0,05$); среди пациентов с поражением нервной системы (за весь период наблюдения) был выявлен более высокий уровень В-клеток памяти (0,036 (0,01–0,08) и 0,017 (0,009–0,033) соответственно) и переключенных В-клеток памяти (0,03 (0,009–0,06) и 0,01 (0,005–0,02) соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях).

Учитывая существенную гетерогенность иммунологических нарушений, лежащих в основе развития СКВ, можно предположить наличие нескольких иммунофенотипов заболевания. Мы проанализировали уровни различных субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с зависимостью от наличия или отсутствия ИФН-«автографа» (табл. 4).

Среди пациентов с наличием ИФН-«автографа» отмечался более низкий уровень общей популяции В-лимфоцитов, В-клеток памяти, переключенных и непереключенных В-клеток памяти, транзиторных В-лимфоцитов, а также более высокий уровень плазмобластов и относительное содержание плазматических клеток.

Обсуждение

Результаты работы позволяют говорить о наличии двух иммунологических «паттернов» СКВ — с преимущественной активацией ИФН I типа и с преимущественной активацией В-клеточного звена иммунной системы. Иммунологический паттерн с активацией ИФН I типа ассоциировался с более высокой иммунологической активностью (более высоким титром АНФ, анти-Sm), преимущественным поражением кожи (эритема на лице) и лейкопенией, а преимущественная активация В-клеточного звена — с поражением почек, нервной системы. Сходные данные были получены R. Banchegau и соавт. [23] при анализе транскриптомы периферической крови у 158 пациентов с СКВ. В результате работы авторы предложили стратифицировать пациентов с СКВ на три иммунологических фенотипа: ИФН-зависимый; с активацией миелоидных клеток/нейтрофилов; с повышенным содержанием плазмобластов. По данным авторов, с активностью заболевания в большей степени ассоциировалась экспрессия генов плазмобластов; модули ИФН, плазмобластов и В-клеток ассоциировались

Таблица 4. Субпопуляции В-лимфоцитов в зависимости от наличия интерферонового «автографа»

Показатели		Наличие ИФН-«автографа» (n=55)	Отсутствие ИФН-«автографа» (n=21)
CD19 ⁺ В-лимфоциты	ПК	8,895 (4,11–12,84)	11,65 (5,99–18,0) $p=0,05$
	абс.	0,078 (0,052–0,167)	0,179 (0,12–0,31)*
В-клетки памяти CD19 ⁺ CD27 ⁺	ПК	21,28 (12,2–29,8)	24,78 (13,2–34,8)
	абс.	0,017 (0,009–0,034)	0,037 (0,03–0,13)*
Непереключенные В-клетки памяти CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺	ПК	13,945 (6,135–23,58)	15,63 (9,58–29,4)
	абс.	0,009 (0,004–0,023)	0,034 (0,007–0,07)*
Переключенные В-клетки памяти CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻	ПК	12,205 (6,705–20,1)	14,99 (9,74–29,0)
	абс.	0,01 (0,005–0,024)	0,03 (0,015–0,06)*
Плазматические клетки CD19 ⁺ CD38 ⁺	ПК	78,085 (71,58–86)	73,72 (62,4–79,4) $p=0,06$
	абс.	0,07 (0,034–0,139)	0,142 (0,07–0,24)*
Наивные клетки CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺	ПК	57,705 (44,68–70,1)	56,19 (39,9–65,2)
	абс.	0,0425 (0,02–0,094)	0,086 (0,03–0,21)
Плазмобласты CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻ CD20 ⁻	ПК	2,855 (0,93–4,99)	1,03 (0,28–3,0)*
	абс.	0,002 (0,001–0,004)	0,001 (0,001–0,005)
Транзиторные клетки CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺ CD10 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁻	ПК	9,85 (5,135–15,46)	10,72 (6,83–30,0)
	абс.	0,009 (0,004–0,017)	0,021 (0,008–0,05)*
Двойные негативные CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁻	ПК	9,96 (5,88–14,5)	7,52 (4,61–10,76)
	абс.	0,0075 (0,004–0,017)	0,013 (0,007–0,025), $p=0,05$
CD4 ⁺ Т-лимфоциты	ПК	45,2 (38,03–52,2)	44,16 (30,9–51,4)
	абс.	0,66 (0,31–0,82)	0,83 (0,66–1,01)

Примечание: ИФН — интерферон; ПК — процентная концентрация; * — $p < 0,05$ между группами

с прогрессированием заболевания, а модуль нейтрофилов — с развитием поражения почек. J.M. Guthridge и соавт. [24] проанализировали широкий спектр протеомных и транскриптомных биомаркеров в группе из 198 пациентов с СКВ с участием машинного обучения. Авторам удалось выявить семь иммунологических субтипов заболевания: для трех кластеров была характерна экспрессия ИФН-стимулированных генов; в трех других преобладали лимфоидные и моноцитарные модули; для одного же субтипа была характерна минимальная активация интерферона, клеток лимфоидного, моноцитарного и нейтрофильного ряда. Клинические проявления заболевания были сходны для всех субтипов. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что изучение молекулярных профилей может позволить выделить отдельные подгруппы пациентов при сходной клинической симптоматике.

Гиперэкспрессия ИСГ в мононуклеарных клетках периферической крови, по данным различных авторов, отмечается у 60–80% больных СКВ [25, 26]; при этом сывороточная активность ИФН- α у 40–50% больных не отличается от нормальных значений [25], что позволяет говорить о важной патогенетической роли ИФН I типа не для всех больных СКВ и подтверждает существенную гетерогенность иммунологических нарушений. Высокий уровень циркулирующего ИФН типа I статистически значимо коррелирует с наличием анти-Ro/SSA и антител к рибонуклеопротеину [27]. Уровни данных аутоантител, как правило, существенно не меняются на протяжении заболевания, что может свидетельствовать о стабильном уровне ИФН типа I у данного подмножества пациентов. В нашей работе иммунологический фенотип с активацией ИФН I типа ассоциировался с более высоким титром АНФ, анти-Sm. Наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью СКВ [9]. Так, пациенты с повышенным уровнем ИФН типа I имели больше диагностических критериев заболевания, у них чаще развивались выраженные гематологические нарушения [9], что совпадает с полученными нами данными. Преимущественное поражение кожи у пациентов с наличием ИФН-«автографа», вероятно, связано с эпидермальным производством ИФН I типа, что сопровождается воспалением и фоточувствительностью.

Изучение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов также позволяет стратифицировать пациентов на ряд иммунологических фенотипов и персонализировать подходы к терапии [28]. S. Kubo и соавт. [3] при анализе 143 больных СКВ удалось выявить три иммунофенотипа больных: 1-я группа — Т-клеточно-независимая, для ее пациентов не типично повышение числа Т-фолликулярных хелперов (fh) и Т-регуляторных клеток (Трег); 2-я группа — с доминированием числа Тfh, для которой характерен высокий процент Тfh и активированных клеток Тfh, а также в этой группе отмечались самый значимый процент плазмобластов, переключенных клеток памяти и самое низкое содержание наивных В-лимфоцитов; 3-я группа — с доминированием числа Трег, с высоким содержанием Th17, Трег и самым низким содержанием плазмобластов. Следует отметить, что клинические проявления заболевания и уровень аутоантител статистически значимо не отличались между этими тремя иммунологическими субтипами, однако можно предположить, что эффективность терапии будет различаться, и наиболее оправданным применение анти-В-клеточной терапии представляется именно во второй группе.

Большинство авторов указывают на снижение содержания переключенных клеток памяти у пациентов с СКВ

и повышение уровня переключенных клеток памяти [4, 5, 14, 29]. Уровень непереключенных клеток памяти в меньшей степени коррелирует с активностью заболевания, содержанием аутоантител; их уровень, как правило, не изменяется в зависимости от стадии заболевания [5]. Содержание переключенных клеток памяти, напротив, значительно повышено у пациентов с СКВ, для них характерны гиперэкспрессия CXCR3 и более низкая экспрессия CXCR5 по сравнению со здоровыми донорами, что может объяснить их меньшую чувствительность к терапии [30]. В нашей группе пациентов с СКВ были выявлены более высокие ПК и абсолютный уровень В-клеток памяти, абсолютный уровень переключенных В-клеток памяти, ПК непереключенных клеток памяти, ПК и абсолютный уровень плазматических клеток, плазмобластов и транзиторных В-лимфоцитов.

Важное значение в патогенезе СКВ и развитии органических поражений уделяется двойным негативным В-лимфоцитам. Их уровень, как правило, повышен при СКВ, коррелирует с поражением почек, активностью заболевания и наличием аутоантител [12, 14].

Более высокий уровень переключенных клеток памяти у пациентов с СКВ ассоциировался с развитием нефрита и поражением нервной системы. Сходные с нами данные были получены L. Zhu и соавт. [31] при анализе субпопуляций В-лимфоцитов у 130 пациентов с СКВ. В группе больных нефритом авторы выявили более высокий уровень общей популяции В-лимфоцитов, переключенных клеток памяти и двойных негативных В-лимфоцитов.

При оценке взаимосвязи между наличием ИФН-«автографа» и уровнем В-лимфоцитов среди пациентов с ИФН-«автографом» был выявлен более низкий абсолютный уровень В-лимфоцитов, общей популяции клеток памяти, переключенных и непереключенных клеток памяти, а также более высокая ПК плазмобластов и тенденция к повышению ПК плазматических клеток. Подобными различиями, видимо, можно объяснить более высокую иммунологическую активность у пациентов с наличием ИФН-«автографа» и меньшую частоту поражения почек при этом иммунологическом субтипе заболевания.

Таким образом, исследования последних лет, посвященные иммунофенотипированию СКВ, позволили выявить широкое разнообразие иммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания. Анализ собственных результатов и данных литературы свидетельствует о существовании молекулярных «паттернов» патогенеза заболевания — «провоспалительный», «лимфоидный» и «интерфероновый», которые необходимо учитывать для выбора эффективного «таргетного» препарата.

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

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110–2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
3. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Sakata K, Nakano K, et al. Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):2029–2037. doi: 10.1002/art.40180
4. Tipton CM, Fucile CF, Darce J, Chida A, Ichikawa T. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2015;16(7):755–765. doi: 10.1038/ni.3175
5. Iwata S, Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus*. 2016;25(8):850–856. doi: 10.1177/0961203316643172
6. Tanaka Y, Kubo S, Iwata S, Yoshikawa M, Nakayamada S. B cell phenotypes, signaling and their roles in secretion of antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2018;186:21–25. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.010
7. Longhi MP, Trumpfheller C, Idoaga J, Caskey M, Matos I, Kluger C, et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce CD4+ Th1 immunity with poly IC as adjuvant. *J Exp Med*. 2009;206(7):1589–602. doi: 10.1084/jem.20090247
8. Le Bon A, Thompson C, Kamphuis E, Durand V, Rossmann C, Kalinke U, et al. Cutting edge: Enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. *J Immunol*. 2006;176(4):2074–2078. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2074
9. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610–2615. doi: 10.1073/pnas.0337679100
10. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452–461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
11. Супоницкая ЕВ, Алексанкин АП, Меснянкина АА, Александрова ЕН, Панафидина ТА, Соловьев СК. Характеристика субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у больных активной системной красной волчанкой. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62:418–422. [Suponitskaya EV, Aleksankin AP, Mesnyankina AA, Alexandrova EN, Panafidina TA, Soloviev SK. The characteristic of sub-populations of B-lymphocytes of peripheral blood in patients with systemic lupus erythematosus. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(7):418–422 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-7-418-422
12. Супоницкая ЕВ, Алексанкин АП, Меснянкина АА, Панафидина ТА, Соловьев СК, Александрова ЕН, и др. Корреляция высокого уровня двойных негативных В-лимфоцитов периферической крови с активностью системной красной волчанки. *Медицинский алфавит*. 2016;19:27–28. [Suponitskaya EV, Aleksankin AP, Mesnyankina AA, Panafidina TA, Soloviev SK, Aleksandrova EN, et al. Association of increased frequencies of peripheral blood double-negative (IgD-CD27-) B-cell subset with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Medical Alphabet*. 2016;19:27–28 (In Russ.)].
13. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Супоницкая ЕВ, Елонаков АВ, и др. Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):252–260. [Mesnyankina AA, Soloviev SK, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Suponitskaya EV, Elonakov AV, et al. The time course of changes in B lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus during therapy with biological agents. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):252–260 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-252-260
14. Rodríguez-Bayona B, Ramos-Amaya A, Pérez-Venegas JJ, Rodríguez C, Brieva JA. Decreased frequency and activated phenotype of blood CD27 IgD IgM B lymphocytes is a permanent abnormality in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):108. doi: 10.1186/ar3042
15. Ma K, Li J, Wang X, Lin X, Du W. TLR4+CXCR4+ plasma cells drive nephritis development in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1498–1506. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213615
16. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K. HLA-DR^{high}/CD27^{high} plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):305–308. doi: 10.1136/ard.2008.096495
17. Toro-Domínguez D, Martorell-Marugán J, Goldman D, Petri M, Carmona-Sáez P, Alarcón-Riquelme ME. Stratification of systemic lupus erythematosus patients into three groups of disease activity progression according to longitudinal gene expression. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):2025–2035. doi: 10.1002/art.40653
18. 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
19. 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
20. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
21. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–291.
22. 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
23. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell*. 2016;165(3):551–565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
24. Guthridge JM, Wagner CA, James JA. The promise of precision medicine in rheumatology. *Nat Med*. 2022;28(7):1363–1371. doi: 10.1038/s41591-022-01880-6
25. Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):415–428. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.0
26. Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(10):1103–1110. doi: 10.1007/s00109-016-1421-4
27. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features

- in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1044-1053. doi: 10.1002/art.30187
28. Nakayamada S, Tanaka Y. Immune phenotype as a biomarker for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules.* 2023;13(6):960. doi: 10.3390/biom13060960
 29. Kosalka J, Jakiela B, Musial J. Changes of memory B- and T-cell subsets in lupus nephritis patients. *Folia Histochem Cytobiol.* 2016;54(1):32-41. doi: 10.5603/FHC.a2016.0005
 30. Nakayamada S, Iwata S, Tanaka Y. Relevance of lymphocyte subsets to B cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):208-218. doi: 10.1111/1756-185X.12534.18
 31. Zhu L, Yin Z, Ju B, Zhang J, Wang Y, Lv X, et al. Altered frequencies of memory B cells in new-onset systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 2018;37(1):205-212. doi: 10.1007/s10067-017-3877-1

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

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

Четина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

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

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

Маркова Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>

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

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

ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом

Н.А. Лапкина¹, А.А. Баранов¹, О.П. Речкина¹, Н.Е. Абайтова¹, С.С. Золотавкина¹,
А.С. Артюхов², Е.Л. Насонов^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

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

Цель исследования — определить клинико-диагностическое значение интерлейкина (ИЛ) 17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом (РА) в развернутой стадии заболевания.

Материал и методы. Обследовано 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., преимущественно (73,4%) женского пола, среднего возраста (56,0 (50,0; 64,0) лет), с длительностью болезни 9,4 (3,0; 13,0) года, II (34,4%) и III (37,0%) рентгенологическими стадиями, умеренной или высокой активностью (индекс DAS28-СОЭ (Disease Activity Score с определением скорости оседания эритроцитов) — 5,40 (4,65; 6,00)). 83,8% пациентов были серопозитивными по IgM-ревматоидному фактору (IgM РФ), 68,8% имели антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). 144 (93,5%) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин), а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон.

Уровень ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 в сыворотке крови исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP. Верхняя граница нормы (M+3σ) при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила для ИЛ-17А 1,78 пг/мл, для ИЛ-17F — 9,5 пг/мл, для ИЛ-23 — 91,55 пг/мл.

Результаты. Концентрации ИЛ-17А (1,16 (0,50; 2,39) пг/мл) и ИЛ-17F (5,02 (1,00; 138,80) пг/мл) у больных РА статистически значимо не отличались от контроля (0,78 (0,00; 1,65) и 4,02 (1,46; 7,31) пг/мл соответственно; $p>0,05$). Напротив, уровень ИЛ-23 у пациентов был статистически значимо выше, чем у доноров (21,36 (2,50; 4626,22) и 14,63 (0,00; 91,55) пг/мл соответственно; $p<0,05$).

Статистически значимо чаще выявлялись высокие значения ИЛ-17F (71 человек — 46,1%) и ИЛ-23 (66 человек — 42,9%), чем ИЛ-17А (46 человек — 29,9%; $p=0,003$ и $p=0,02$ соответственно). У 37 (24,0%) пациентов одновременно наблюдалась гиперпродукция ИЛ-17А и ИЛ-17F, а у 32 (20,8%) — повышение ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23. Выявлены корреляции между концентрацией ИЛ-17А и ИЛ-17F ($r=0,44$; $p<0,05$), ИЛ-17А и ИЛ-23 ($r=0,40$; $p<0,05$), ИЛ-17F и ИЛ-23 ($r=0,94$; $p<0,05$).

Не отмечено статистически значимых различий между концентрацией ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23 и частотой их повышения у пациентов с РА, позитивных или негативных по IgM РФ, а также по АЦЦП.

При повышении уровня ИЛ-17А отмечены статистически значимо более высокие индексы CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index), а также концентрация IgM РФ, чем в сравняваемой группе ($p<0,05$). У пациентов с гиперпродукцией ИЛ-17F выявлено преобладание значений СОЭ и С-реактивного белка по сравнению с нормальными значениями этого показателя ($p<0,05$). При этом концентрация ИЛ-17А коррелировала со значениями индекса SDAI ($r=0,17$; $p<0,05$), IgM РФ ($r=0,19$; $p<0,05$) и АЦЦП ($r=0,19$; $p<0,05$). При высоких значениях ИЛ-23 статистически значимо ниже было число припухших суставов (из 28; $p<0,05$), по другим показателям активности заболевания, IgM РФ и АЦЦП группы не различались. Не выявлено различий по клиническим и лабораторным показателям активности РА между больными с одновременным повышением одного, двух или трех цитокинов и группами пациентов с нормальной их концентрацией.

Заключение. У больных РА в развернутую стадию болезни гиперпродукция ИЛ-17F преобладает над частотой повышения ИЛ-17А. Концентрация ИЛ-23 в сыворотке крови статистически значимо выше у пациентов с РА по сравнению с группой контроля, а его высокие значения встречаются у 42,7% пациентов. Совместная гиперпродукция ИЛ-17А и ИЛ-17F; ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 не приводит к увеличению провоспалительного потенциала каждого отдельного цитокина.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, активность заболевания

Для цитирования: Лапкина НА, Баранов АА, Речкина ОП, Абайтова НЕ, Золотавкина СС, Артюхов АС, Насонов ЕЛ. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):402–407.

IL-17A, IL-17F AND IL-23 IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Natalia A. Lapkina¹, Andrey A. Baranov¹, Olga P. Rechkina¹, Natalia E. Abaytova¹,
Svetlana S. Zolotavkina¹, Alexander S. Artyuhov², Evgeny L. Nasonov^{3,4}

The aim of the study was to determine the clinical and diagnostic value of interleukin (IL) 17A, IL-17F and IL-23 in rheumatoid arthritis (RA) patients in the advanced stage of the disease.

Materials and methods. We examined 154 patients with a reliable diagnosis of RA according to ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria (2010), predominantly (73.4%) female, middle-aged (56.0 (50.0; 64.0) years), disease duration of 9.4 (3.0; 13.0) years, radiologic stages II (34.4%) and III (37.0%), and moderate to high activity (DAS28-ESR — 5.40 (4.65; 6.00)). 83.8% of patients were seropositive for IgM rheumatoid factor (IgM RF) and 68.8% had antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP). 144 (93.5%) patients were taking DMARDs (methotrexate, leflunamide, sulfasalazine) as well as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticoids (GCs) up to 10 mg/day in terms of prednisolone.

The serum levels of IL-17A, IL-17F and IL-23 were investigated using multiplex xMAP technology. The upper limit of norm (M+3σ) in 20 sera of healthy donors was 1.78 pg/mL for IL-17A, 9.5 pg/mL for IL-17F and 91.55 pg/mL for IL-23.

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

Контакты: Лапкина Наталья Александровна, lanaal@rambler.ru
Contacts: Natalia Lapkina, lanaal@rambler.ru

Поступила 04.03.2024
Принята 05.07.2024

Results. IL-17A (1.16 (0.50; 2.39) pg/mL) and IL-17F (5.02 (1.00; 138.80) pg/mL) concentrations in RA patients were not significantly different from controls (0.78 (0.00; 1.65) and 4.02 (1.46; 7.31) pg/mL; $p>0.05$). In contrast, IL-23 levels were significantly higher in patients than in donors (21.36 (2.50; 4626.22) and 14.63 (0.00; 91.55) pg/mL; $p<0.05$). High values of IL-17F (71 patients – 46.1%) and IL-23 (66 patients – 42.9%) were significantly more frequently detected than IL-17A (46 patients – 29.9%; $p=0.003$ and $p=0.02$, respectively). Hyperproduction of IL-17A and IL-17F was simultaneously observed in 37 (24.0%) patients, and 32 (20.8%) patients had an increase in IL-17A, IL-17F and IL-23. Correlations between IL-17A and IL-17F concentration ($r=0.44$; $p<0.05$), IL-17A and IL-23 ($r=0.40$; $p<0.05$), IL-17F and IL-23 ($r=0.94$; $p<0.05$) were found.

No statistically significant differences were observed between the concentration of IL-17A, IL-17F, IL-23 and the frequency of their elevation in RA patients positive or negative for IgM RF, as well as ACCP. When IL-17A level was elevated, CDAI (Clinical Disease Activity Index) and SDAI (Simplified Disease Activity Index) indices and IgM RF concentration were significantly higher than in the comparison group ($p<0.05$). In patients with IL-17F hyperproduction predominance of ESR and C-reactive protein values was revealed in comparison with normal values of this index ($p<0.05$). At the same time, IL-17A concentration correlated with SDAI ($r=0.17$; $p<0.05$), IgM RF values ($r=0.19$; $p<0.05$) and ACCP ($r=0.19$; $p<0.05$). When IL-23 values were high, the HR was significantly lower 28 ($p<0.05$), and the groups did not differ in other measures of disease activity, IgM RF and ACCP. No differences in clinical and laboratory indicators of RA activity were found between patients with simultaneous elevation of one, two or three cytokines and groups of patients with their normal concentrations.

In RA patients in the advanced stage of the disease, IL-17F hyperproduction prevails over the frequency of IL-17A elevation. The concentration of IL-23 in serum is significantly higher in patients with RA compared to the control group, and its high values are found in 42.7% of patients. The combined hyperproduction of IL-17A and IL-17F; IL-17A, IL-17F and IL-23 does not increase the proinflammatory potential of each individual cytokine.

Key words: rheumatoid arthritis, IL-17A, IL-17F, IL-23, disease activity

For citation: Lapkina NA, Baranov AA, Rechkina OP, Abaytova NE, Zolotavkina SS, Artyuhov AS, Nasonov EL. IL-17A, IL-17F and IL-23 in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):402–407 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-402-407

Введение

Интерлейкин (ИЛ) 17 и ИЛ-23 являются одними из ключевых воспалительных цитокинов, вовлеченных в развитие ряда иммуновоспалительных заболеваний (ИВРЗ) человека [1, 2].

При ИВРЗ их участие наиболее изучено в патогенезе анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и представлено в ряде обзоров, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе [3–6].

Полагают, что продукция ИЛ-17 Th17-лимфоцитами играет важную роль на ранних стадиях развития ревматоидного артрита (РА) [5, 7]. В развернутой стадии роль ИЛ-17 и ИЛ-23 изучена недостаточно. Имеются отдельные публикации, в которых исследовалась только изоформа ИЛ-17A, а работы по ИЛ-23 представлены в основном в зарубежной литературе [8–10].

Цель исследования – определение клинико-диагностического значения ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом в развернутой стадии заболевания

Материал и методы

В исследование включено 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [11] и развернутой стадией заболевания (табл. 1). Протокол и дизайн исследования были одобрены локальным Эти-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом ($n=154$), Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признаки	Значение
Пол (м/ж), n (%)	41 (26,6) / 113 (73,4)
Возраст (годы)	56,0 (50,0; 64,0)
Длительность заболевания (годы)	9,4 (3,0; 13,0)
Рентгенологическая стадия (I / II / III / IV), n (%)	32 (20,8) / 53 (34,4) / 57 (37,0) / 12 (7,8)
ФК (I / II / III / IV), n (%)	34 (22,1) / 108 (70,1) / 12 (7,8) / 0
DAS28-CO3	5,40 (4,65; 6,00)
CDAI	26,65 (19,0; 33,0)
SDAI	27,18 (20,0; 35,1)
HAQ	1,44 (0,875; 1,75)
СОЭ (мм/ч)	27,0 (18,0; 40,0)
СРБ (мг/л)	10,25 (6,0; 18,5)
IgM РФ (МЕ/мл)	107,0 (77,5; 741,0)
РФ-позитивные, n (%)	129 (83,8)
АЦЦП (Ед/мл)	33,9 (15,38; 128,49)
АЦЦП-позитивные, n (%)	106 (68,8)
Фармакотерапия	
Метотрексат, n (%)	129 (83,8)
Лефлуномид, n (%)	13 (8,4)
Сульфасалазин, n (%)	2 (1,3)
Прием ГК, n (%)	44 (28,6)

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

ческим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 29.01.2015), финальный протокол и дизайн исследования были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 44 от 13.04.2021). Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования и лечения.

Большинство (73,4%) пациентов были женщины среднего возраста (56,0 (50,0; 64,0) лет) и с длительным течением заболевания (9,4 (3,0; 13,0) года), серопозитивные (83,8%) по IgM ревматоидному фактору (IgM РФ) и/или антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) (68,8%). Преобладали II и III рентгенологические стадии (34,4% и 37,0% соответственно) болезни. Активность заболевания у всех больных классифицировалась как умеренная или высокая (оценка по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) – 5,40 (4,65; 6,00) балла). 144 (93,5%) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин, а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон.

Всем пациентам проводилось исследование клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов, число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным и врачом по визуальной аналоговой шкале, подсчет индексов DAS28-СОЭ, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), IgM РФ – иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Sapphire 400 (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Сывороточный уровень ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23 исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы (М+3σ) при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила для ИЛ-17А 1,78 пг/мл, для ИЛ-17F – 9,5 пг/мл, для ИЛ-23 – 91,55 пг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий

Краскела – Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Концентрации ИЛ-17А и ИЛ-17F у больных РА составили 1,16 (0,50; 2,39) и 5,02 (1,00; 138,80) пг/мл соответственно и статистически значимо не отличались от контроля (0,78 (0,00;1,65) и 4,02 (1,46; 7,31) пг/мл соответственно; $p<0,05$). Напротив, уровень ИЛ-23 у пациентов был статистически значимо выше, чем у доноров (21,36 (2,50; 4626,22) и 14,63 (0,00; 91,55) пг/мл соответственно; $p<0,05$).

У больных РА статистически значимо чаще выявлялись высокие значения ИЛ-17F (71 человек – 46,1%) и ИЛ-23 (66 человек – 42,9%), чем ИЛ-17А (46 человек – 29,9%; $p=0,003$ и $p=0,02$ соответственно). При этом у 37 (24,0%) пациентов одновременно наблюдалась гиперпродукция ИЛ-17А и ИЛ-17F, а у 32 (20,8%) – повышение ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23. Выявлены корреляции между концентрацией ИЛ-17А и ИЛ-17F ($r=0,44$; $p<0,05$), ИЛ-17А и ИЛ-23 ($r=0,40$; $p<0,05$), ИЛ-17F и ИЛ-23 ($r=0,94$; $p<0,05$).

Не отмечено статистически значимых различий концентрации ИЛ-17А у пациентов с РА, позитивных или негативных по IgM РФ (1,16 (0,58; 2,33) и 1,74 (0,50; 3,54) пг/мл соответственно; $p>0,05$), а также АЦЦП (1,00 (0,50; 2,63) и 1,17 (0,58; 2,17) пг/мл соответственно; $p>0,05$). У IgM РФ-позитивных пациентов медианы ИЛ-17F (2,49 (1,00; 132,86) пг/мл) и ИЛ-23 (15,41 (2,50; 2428,95) пг/мл) были ниже, чем у IgM РФ-негативных – не достигая статистической значимости (12,38 (1,25; 56,59) и 47,29 (7,34; 337,88) пг/мл соответственно; $p>0,05$). Напротив, концентрация данных цитокинов была выше у АЦЦП-позитивных, чем у АЦЦП-негативных больных, не имея также статистически значимых различий (ИЛ-17F – 6,01 (1,00; 138,80) и 1,99 (1,00; 62,25) пг/мл; ИЛ-23 – 33,88 (2,50; 4626,22) и 8,15 (2,50; 1083,21) пг/мл соответственно; $p>0,05$). Частота встречаемости гиперпродукции ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 не различалась между группами больных с наличием или отсутствием IgM РФ и АЦЦП.

При повышении уровня ИЛ-17А отмечены статистически значимо более высокие индексы CDAI и SDAI, а также концентрация IgM РФ, чем в сравниваемой группе ($p<0,05$; табл. 2). У пациентов с гиперпродукцией ИЛ-17F выявлено преобладание значений СОЭ

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных в зависимости от уровня исследуемых цитокинов, Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признаки	ИЛ-17А ≤1,78 пг/мл (n=108)	ИЛ-17А >1,78 пг/мл (n=46)	ИЛ-17F ≤9,5 пг/мл (n=83)	ИЛ-17F >9,5 пг/мл (n=71)	ИЛ-23 ≤91,55 пг/мл (n=88)	ИЛ-23 >91,55 пг/мл (n=66)
	1	2	3	4	5	6
ЧБС 28	10,00 (7,00; 13,00)	12,00 (8,00; 15,00)	10,00 (8,00; 13,00)	10,00 (7,00; 13,00)	10,00 (8,00; 14,00)	10,00 (7,00; 13,00)
ЧПС 28	4,00 (1,00; 9,00)	4,00 (2,00; 9,00)	6,00 (1,00; 10,00)	4,00 (1,00; 8,00)	6,00 (1,00; 10,00)	3,00 (1,00; 6,00) ^{5-6**}
ОСЗБ, ВАШ (0–100 мм)	50,00 (40,00; 60,00)	50,00 (45,00; 70,00)	50,00 (40,00; 65,00)	50,00 (40,00; 60,00)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)

Признаки	ИЛ-17А ≤1,78 пг/мл (n=108)	ИЛ-17А >1,78 пг/мл (n=46)	ИЛ-17F ≤9,5 пг/мл (n=83)	ИЛ-17F >9,5 пг/мл (n=71)	ИЛ-23 ≤91,55 пг/мл (n=88)	ИЛ-23 >91,55 пг/мл (n=66)
	1	2	3	4	5	6
ОСЗВ, ВАШ (0–100 мм)	50,00 (40,00; 50,00)	50,00 (45,00; 60,00)	50,00 (40,00; 60,00)	50,00 (40,00; 50,00)	50,00 (40,00; 60,00)	50,00 (40,00; 50,00)
Боль, ВАШ (0–100 мм)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (45,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)
DAS28-СОЭ (баллы)	5,38 (4,52; 5,92)	5,53 (4,88; 6,26)	5,38 (4,46; 5,98)	5,42 (4,86; 6,01)	5,44 (4,51; 6,11)	5,33 (4,86; 5,87)
CDAI (баллы)	26,00 (18,00; 32,00)	27,25 (21,50; 36,00) ^{1-2*}	26,25 (19,00; 34,00)	25,00 (20,00; 33,00)	27,00 (19,00; 35,00)	24,25 (20,00; 32,00)
SDAI (баллы)	26,68 (19,56; 33,38)	28,91 (22,81; 38,80) ^{1-2*}	27,55 (19,92; 35,00)	26,71 (21,46; 36,450)	27,86 (20,00; 35,60)	25,29 (20,00; 33,13)
HAQ (баллы)	1,50 (0,88; 1,75)	1,31 (0,75; 1,63)	1,50 (0,88; 1,750)	1,13 (0,75; 1,75)	1,50 (0,88; 1,75)	1,00 (0,75; 1,13)
СОЭ (мм/ч)	26,00 (18,00; 37,50)	30,50 (18,00; 45,00)	24,50 (17,00; 35,00)	30,00 (19,00; 42,00) ^{3-4*}	25,00 (17,00; 37,00)	29,00 (19,00; 42,00)
СРБ (мг/л)	9,90 (5,95; 16,45)	11,95 (6,54; 23,50)	8,40 (5,90; 15,50)	12,30 (6,90; 24,00) ^{3-4*}	8,50 (6,00; 15,60)	13,40 (6,90; 23,50)
IgM РФ (МЕ/мл)	100,00 (77,00; 606,00)	488,00 (90,00; 857,00) ^{1-2*}	104,00 (78,00; 886,00)	273,00 (75,00; 627,00)	102,00 (77,00; 884,00)	399,00 (78,00; 685,00)
IgM РФ+, n (%)	87 (80,6)	38 (82,6)	71 (85,5)	54 (76,0)	74 (84,1)	51 (77,3)
АЦЦП (Ед/мл)	33,56 (14,79; 90,54)	45,26 (15,59; 141,53)	35,20 (14,12; 113,03)	33,05 (16,08; 134,94)	34,05 (14,06; 128,49)	33,78 (16,08; 134,94)
АЦЦП+, n (%)	69 (63,9)	30 (65,2%)	53 (63,9)	46 (64,8)	57 (64,8)	42 (63,6)

Примечание: ИЛ – интерлейкин; ЧБС 28 – число болезненных суставов из 28; ЧПС 28 – число припухших суставов из 28; ОСЗВ – общая оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОСЗВ – общая оценка состояния здоровья врачом; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$

и СРБ по сравнению с нормальными значениями этого показателя ($p < 0,05$). При этом концентрация ИЛ-17А коррелировала со значениями индекса SDAI ($r = 0,17$; $p < 0,05$), IgM РФ ($r = 0,19$; $p < 0,05$) и АЦЦП ($r = 0,19$; $p < 0,05$).

ЧПС 28 было статистически значимо ниже при высоких значениях ИЛ-23 ($p < 0,05$). По другим признакам, включая частоту встречаемости IgM РФ и АЦЦП, сравниваемые группы больных не различались между собой.

В группах больных с одновременным повышением как двух (ИЛ-17А и ИЛ-17F), так и трех (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23) цитокинов значения СРБ были статистически значимо выше, чем у остальных пациентов (15,40 (8,20; 25,70) и 9,00 (5,90; 15,50) мг/л соответственно, $p < 0,01$; 15,05 (8,10; 25,30) и 9,35 (5,90; 16,30) мг/л соответственно, $p < 0,05$). Не обнаружено различий по DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI, значениям СОЭ, частоте встречаемости и уровню IgM РФ, АЦЦП ($p > 0,05$) в анализируемых группах. Кроме того, не выявлено различий по всем исследуемым клиническим и лабораторным показателям активности РА между больными с одновременным повышением одного, двух или трех цитокинов и группами пациентов с нормальной их концентрацией.

Обсуждение

В настоящее время остается актуальным изучение роли ИЛ-17 и ИЛ-23 в патогенезе при РА. Это связано как с разработкой новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих их основные патогенетические эффекты, так и с постоянным поиском

новых маркеров активности РА и эффективности проводимой терапии [3, 4, 12–14].

Высокие значения ИЛ-17 у больных РА выявляются как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости и коррелируют с активностью заболевания, длительностью [15] и тяжестью болезни [16–18], развитием субклинического синовита [19], деструкцией суставов [20] и гиперпродукцией АЦЦП [7]. Однако другие авторы не обнаружили связи между постоянно высоким уровнем ИЛ-17 в плазме крови и клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА [21].

В настоящее время известно, что сывороточный уровень ИЛ-17А выше у больных с ранним РА, чем у пациентов с развернутой стадией болезни, и коррелирует с концентрацией ИЛ-6, ИЛ-12, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерферона γ [7, 22]. Концентрации ИЛ-17 в сыворотках пациентов с ранним РА (<9 недель) существенно выше, чем на более поздних стадиях заболевания [23]. У практически здоровых людей до развития у них РА уровень ИЛ-17 был выше, чем после дебюта заболевания [24].

Однако, по данным Н.М. Al-Saadany и соавт. [9], у больных РА выявлено повышение концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови в развернутую стадию болезни, которое статистически значимо коррелировало со значениями DAS-28, СОЭ, СРБ, ФНО- α , числом эрозий, подсчитанным по методу Шарпа в модификации Ван дер Хейде, и данными МРТ.

По нашим данным, у больных РА в развернутую стадию болезни, несмотря на отсутствие статистически

значимых различий в сравнении с контролем концентраций ИЛ-17А и ИЛ-17F, у части пациентов регистрируются высокие значения этих цитокинов, в большинстве случаев (76,0%) изолированно. При этом гиперпродукция ИЛ-17F статистически значимо преобладает над частотой повышения ИЛ-17А.

Известно, что наряду с ИЛ-17А, Th17 синтезируют ИЛ-17F, участвующий в развитии воспаления при РА. Полагают, что ИЛ-17F имеет менее выраженную воспалительную активность по сравнению с ИЛ-17А и обладает определенными функциональными отличиями [25, 26], что подтверждается и полученными нами данными. Так, гиперпродукция ИЛ-17А ассоциировалась с более высокими индексами SDAI и CDAI, концентрацией IgM РФ, а увеличение ИЛ-17F — с повышенными значениями СОЭ и СРБ. Выявлены корреляционные связи концентрации ИЛ-17А с индексом SDAI, уровнем IgM РФ, АЦЦП. Концентрация ИЛ-17F не была взаимосвязана ни с одним из этих показателей.

Несмотря на широкий спектр провоспалительных эффектов, полагают, что ИЛ-17А обладает умеренной активностью по сравнению с другими цитокинами, участвующими в развитии воспаления [2]. В то же время уникальным свойством ИЛ-17 является синергическое взаимодействие с другими цитокинами, участвующими в иммунопатогенезе РА, особенно ФНО- α [4]. ИЛ-17 действует как фактор амплификации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8) [13, 26]. По-видимому, активное участие ИЛ-17 в воспалении в большей степени связано не с его абсолютной концентрацией, а с потенциалом амплифицирующих эффектов, реализующихся в процессе межклеточных взаимодействий между Т-клетками и стромальными клетками сустава, что имеет крайне важное значение в развитии воспаления суставов при РА [4]. При этом, по нашим данным, одновременное наличие у больных высоких значений ИЛ-17А и ИЛ-17F не приводит к дополнительной суммации провоспалительного потенциала каждого отдельного цитокина.

У больных РА выявлено увеличение концентрации ИЛ-23 как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости [27, 28]. Данные, касающиеся взаимосвязи уровня ИЛ-23 с клинико-лабораторными показателями активности РА, противоречивы. Так, Y.Y. Guo и соавт. [8] у больных РА выявили положительную корреляционную взаи-

мосьвязь сывороточного уровня ИЛ-23 с индексом DAS28, концентрацией СРБ и ИЛ-17. Однако другие авторы не установили связи между базальным уровнем ИЛ-23 и показателями активности РА [27].

По нашим данным, концентрация ИЛ-23 в сыворотке крови была статистически значимо выше у пациентов с РА по сравнению с группой контроля. Высокие значения ИЛ-23 выявлены у 42,7% пациентов, что было статистически значимо чаще, чем повышение ИЛ-17А, но сопоставимо с частотой увеличения ИЛ-17F. Мы не выявили связи концентрации ИЛ-23 с клинико-лабораторными показателями активности заболевания, но обнаружили взаимосвязь концентрации ИЛ-23 с уровнем ИЛ-17F и ИЛ-17А в сыворотке крови у больных РА. Совместная гиперпродукция ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 имела место у 20,8% пациентов, но, как и в случае с одновременным увеличением ИЛ-17А и ИЛ-17F, не приводила к увеличению провоспалительного эффекта отдельных цитокинов.

Наши результаты в определенной мере подтверждают гетерогенность механизмов воспаления при РА в аспекте выделения групп пациентов, у которых развитие заболевания может характеризоваться преобладанием Th17-типа иммунного ответа [4], в рамках ИЛ-23/ИЛ-17 иммунофенотипа ИВРЗ [29].

В целом активация Th17-типа иммунного ответа имеет важное значение при развитии патологического процесса при РА на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя), в формировании гетерогенных эндотипов РА (ИЛ-17-зависимый субтип), неэффективности БПВП или ГИБП и коморбидной патологии [4]. Уточнение роли ИЛ-17А/ИЛ-17F и ИЛ-23 в иммунопатогенезе РА создает предпосылки для расширения возможностей персонализированной терапии этого заболевания.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Насонов ЕЛ, 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
- 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
- Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):491-501. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5
- Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):415-429. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
- 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
8. Guo YY, Wang NZ, Zhao S, Hou LX, Xu YB, Zhang N. Increased interleukin-23 is associated with increased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(5):850-854.
 9. Al-Saadany HM, Hussein MS, Gaber RA, Zaytoun HA. Th-17 cells and serum IL-17 in rheumatoid arthritis patients: Correlation with disease activity and severity. *The Egyptian Rheumatologist*. 2016;38(1):1-7. doi: 10.1016/j.ejr.2015.01.001
 10. Abu Al Fadl EM, Fattouh M, Allam AA. High IL-23 level is a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol*. 2013;20(2):85-92.
 11. 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
 12. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192048. doi: 10.1084/jem.20192048
 13. Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: A historical perspective from discovery to targeting. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):860-865. doi: 10.1038/s41423-021-00644-5
 14. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2004433. doi: 10.1002/adv.202004433
 15. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1201-1207. doi: 10.1007/s10067-011-1737-y
 16. Siloși I, Boldeanu MV, Cojocaru M, Biciușcă V, Pădureanu V, Bogdan M, et al. The relationship of cytokines IL-13 and IL-17 with autoantibodies profile in early rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2016;2016:3109135. doi: 10.1155/2016/3109135
 17. Costa CM, Santos MATD, Pernambuco AP. Elevated levels of inflammatory markers in women with rheumatoid arthritis. *J Immunoassay Immunochem*. 2019;40(5):540-554. doi: 10.1080/15321819.2019.1649695
 18. Schofield C, Fischer SK, Townsend MJ, Mosesova S, Peng K, Setiadi AF, et al. Characterization of IL-17AA and IL-17FF in rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. *Bioanalysis*. 2016;8(22):2317-2327. doi: 10.4155/bio-2016-0207
 19. Misra S, Mondal S, Chatterjee S, Dutta S, Sinha D, Bhattacharjee D, et al. Interleukin-17 as a predictor of subclinical synovitis in the remission state of rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2022;153:155837. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155837
 20. Ndongo-Thiam N, Miossec P. A cell-based bioassay for circulating bioactive IL-17: Application to destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1629-1631. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207110
 21. Gullick NJ, Abozaid HS, Jayaraj DM, Evans HG, Scott DL, Choy EH, et al. Enhanced and persistent levels of interleukin (IL)-17⁺ CD4⁺ T cells and serum IL-17 in patients with early inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):292-301. doi: 10.1111/cei.12167
 22. Lee K, Min HK, Koh SH, Lee SH, Kim HR, Ju JH, et al. Prognostic signature of interferon- γ and interleukin-17A in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):999-1005. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkbvch
 23. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R784-95. doi: 10.1186/ar1733
 24. 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;62:383-391. doi: 10.1002/art.27186
 25. Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med*. 2008;205(5):1063-1075. doi: 10.1084/jem.20071978
 26. Burns LA, Maroof A, Marshall D, Steel KJA, Lalnunhlimi S, Cole S, et al. Presence, function, and regulation of IL-17F-expressing human CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol*. 2020;50(4):568-580. doi: 10.1002/eji.201948138
 27. Zaky DS, El-Nahrery EM. Role of interleukin-23 as a biomarker in rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity. *Int Immunopharmacol*. 2016;31:105-108. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.011
 28. Kim HR, Cho ML, Kim KW, Juhn JY, Hwang SY, Yoon CH, et al. Up-regulation of IL-23p19 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by IL-17 through PI3-kinase-, NF- κ B- and p38 MAPK-dependent signalling pathways. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):57-64. doi: 10.1093/rheumatology/ kel159
 29. Насонов Е.Л. 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

Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
 Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
 Речкина О.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0444-2346>
 Абайтова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-0401>
 Золотавкина С.С. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5914-5209>
 Артюхов А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Тромботический антифосфолипидный синдром: рецидивы тромбозов

Т.М. Решетняк^{1,2}, Ф.А. Чельдиева¹, С.И. Глухова¹, К.С. Нурбаева¹, Н.В. Середавкина¹, М.В. Черкасова¹, А.М. Лиля^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

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

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

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

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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты:

Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
treshetnyak@yahoo.com

Тромботический антифосфолипидный синдром (АФС) — это состояние, поражающее молодых людей, у которых тромбозомболическое событие возникает в присутствии циркулирующих антифосфолипидных антител (аФЛ).

Цель исследования — оценить частоту рецидивов тромбозов и факторы их риска при антифосфолипидном синдроме.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 98 пациентов с АФС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2014 по 2023 г. Среди них было 66 (67%) женщин и 32 (33%) мужчины. Системная красная волчанка (СКВ) диагностирована у 48 (49%) из 98 больных АФС. Определялись IgG/IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ), β 2-гликопротеину 1 (а β 2ГП1), IgG-антитела к домену 1 β 2-гликопротеина 1 (а β 2ГП1-D1), IgG/IgM-антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ) и другие факторы риска тромбоза. Для определения уровня аФЛ использовался иммуноферментный (ИФА) и хемолуминесцентный (ХЛА) анализ.

Результаты. Рецидивы тромбозов были зарегистрированы у 62 (63%) из 98 больных. У 24 (38,7%) из 62 пациентов с рецидивирующими тромбозами основной причиной рецидивов была терапия прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), длительность приема которых колебалась от 6 до 24 месяцев. Отсутствие постоянной антикоагулянтной терапии у 20 (32,5%) больных было следующим по частоте фактором риска рецидивов. У 17 (27,4%) пациентов рецидивы тромбозов регистрировались на фоне приема варфарина. Рецидивы тромбозов у 10 (41,7%) из 24 пациентов, получающих ПОАК, были артериальной локализации (повторные нарушения мозгового кровообращения). Уровень позитивности по аФЛ не имел значения, но все они имели тройную позитивность по IgG аФЛ, у 5 в дебюте заболевания до назначения антикоагулянтов выявлялся волчаночный антикоагулянт (ВА). По данным ИФА наибольшее значение в отношении рецидива тромбоза имели IgG аФС/ПТ: 45 (72,6%) из 62 пациентов с рецидивами тромбозов были позитивны по IgG аФС/ПТ против 19 (52,8%) из 36 без рецидива тромбоза. При использовании ХЛА аФЛ выявлялись чаще, чем с помощью ИФА; тем не менее, в последних классификационных критериях рекомендовано определение аФЛ методом ИФА. Тройная позитивность по IgG аКЛ, IgG а β 2ГП1, IgG а β 2ГП1-D1 по данным ХЛА также оставалась фактором риска рецидива тромбоза, и риск рецидива возрастал более чем в 3 раза. Ожирение повышало риск рецидива тромбоза в 5 раз по сравнению с теми, у кого его не было ($p=0,01$).

Выводы. Рецидивирующий тромбоз при АФС в значительной степени связан с позитивностью по IgG аКЛ, IgG а β 2ГП1, IgG а β 2ГП1-D1, IgG аФС/ПТ. Риск рецидива тромбоза значительно возрастал при тройной позитивности по IgG аФЛ в любой их комбинации. Наличие IgG аФЛ любых типов, выявленных как при использовании ИФА, так и с помощью ХЛА, влияло на частоту рецидива тромбоза при АФС. Ожирение было значимым фактором риска повторного тромбоза.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, рецидивы тромбозов, системная красная волчанка, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину 1, антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин

Для цитирования: Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Глухова СИ, Нурбаева КС, Середавкина НВ, Черкасова МВ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Тромботический антифосфолипидный синдром: рецидивы тромбозов. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):408–417.

THROMBOTIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: RECURRENT THROMBOSES

Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Fariza A. Cheldieva¹, Svetlana I. Glukhova¹, Kamila S. Nurbaeva¹, Nataliya V. Seredavkina¹, Mariya V. Cherkasova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

Thrombotic antiphospholipid syndrome (APS) is a condition affecting young people in whom a thromboembolic event occurs in the presence of circulating antiphospholipid antibodies (aPL).

The aim of this study was the evaluation of the incidence of recurrent thrombosis and its risk factors in antiphospholipid syndrome.

Material and methods. The retrospective study included 98 patients with aPL who were followed up at the institute from 2014 to 2023, of whom 66 (67%) were women and 32 (33%) were men. Of the 98 patients with aPL, 48 (49%) had a diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). Antiphospholipid antibodies (aPL), including antibodies to cardiolipin (IgG/IgM aCL), antibodies to β 2-glycoprotein 1 (IgG/IgM а β 2GP1), antibodies to β 2-glycoprotein IgG against domain 1 (IgG а β 2GP1-D1), antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex (IgG/IgM aPS/PT) and other thrombotic risk factors. aPL was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and chemoluminescence assay (CHLA).

Results. Thrombosis recurrence was reported in 62 (63%) of 98 patients, and 36 (35%) did not. The main cause of recurrent thrombosis was treatment with direct oral anticoagulants (DOACs). 24 (38.7%) of 62 patients with recurrent thrombosis were treated with DOACs, the duration of which ranged from 6 to 24 months. The next most common cause of recurrent thrombosis was the lack of continuous anticoagulant therapy in 20 (32.5%) of the patients. In 17 (27.4%) of the patients, the recurrence occurred while they were still taking warfarin. In 10 (41.7%) of the 24 patients, the recurrent thrombosis was arterial in origin. This was associated with recurrent cerebral circulation problems. The level of positivity did not matter, but all had triple IgG aPL positivity. 5 had lupus anticoagulant

Contacts:

Tatiana Reshetnyak,
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 27.04.2024

Принята 05.07.2024

(LA) at the onset of the disease before anticoagulant use. IgG aPS/PT was most important in association with recurring thrombosis in the ELISA: 45 (72.6%) of 62 patients with recurring thrombosis were positive for IgG aPS/PT, compared with 19 (52.8%) of 36 patients without recurring thrombosis. The detection of all aPL was more frequent in CHMA than in ELISA. However, the definition of aPL in ELISA is recommended according to the latest classification criteria. Triple IgG positivity for aCL of IgG aβ2GPI, IgG aβ2GPI-D1 and CHMA remained a risk factor for recurrent thrombosis and increased the risk of recurrence more than threefold. Obesity was a risk factor for recurrent thrombosis, with a 5-fold increased risk of recurrent thrombosis in obese compared to non-obese patients ($p=0.01$).

Conclusions. Recurrent thrombosis in APS is largely associated with IgG aCL, IgG aβ2GPI, IgG aβ2GPI-D1, IgG aPS/PT. Triple IgG aPL positivity in any combination significantly increased recurrent thrombosis risk. The presence of any type of aPL IgG in both ELISA and CHLA influenced the recurrence rate of thrombosis in APS. Obesity was a significant risk factor for recurrent thrombosis.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, recurrent thromboses, systemic lupus erythematosus, antibodies to cardiolipin, antibodies to β2-glycoprotein 1, antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex

For citation: Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Glukhova SI, Nurbaeva KS, Seredavkina NV, Cherkasova MV, Lila AM, Nasonov EL. Thrombotic antiphospholipid syndrome: Recurrent thromboses. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):408–417 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-408-417

Тромботический антифосфолипидный синдром (АФС) — это состояние, поражающее молодых людей, у которых тромбоэмболическое событие возникает в присутствии циркулирующих антифосфолипидных антител (аФЛ). Большинство публикаций по данной проблеме посвящены наиболее распространенной клинической картине синдрома — венозной тромбоэмболии [1–4]. Несмотря на соответствующее лечение антикоагулянтами, частота рецидивов тромботических осложнений при АФС достигает 7,5 на 100 пациенто-лет в первые 5 лет после первого тромботического события [5]. Артериальный тромбоз (АТ), реже выявляемый при АФС, изучен в меньшей степени. Эта локализация в основном наблюдается у молодых людей, и клинический спектр может варьировать от бессимптомных небольших ишемических поражений, наблюдаемых при визуализации головного мозга, до полномасштабного ишемического инсульта или инфаркта других органов [6].

Факторы, влияющие на течение и прогноз АФС, четко не определены, и после постановки диагноза АФС протоколы лечения обычно следуют общим рекомендациям, включающим антиагреганты и/или антикоагулянты [7]. Рецидивирующие события, связанные с АФС, распространены и их трудно предсказать [8, 9]. Для оценки риска тромбоза при АФС был разработан общий индекс АФС (GAPSS, Global Antiphospholipid Syndrome Score). Он определяется по результатам оценки 6 факторов, включая серопозитивность по антителам к кардиолипину (аКЛ), по антителам к β2-гликопротеину 1 (аβ2ГП1), по антителам к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ) и по волчаночному антикоагулянту (ВА), а также дислипидемию и гипертоническую болезнь [10]. GAPSS используется редко из-за отсутствия некоторых показателей, чаще аФС/ПТ, у части пациентов не исследуется в динамике ВА из-за антикоагулянтной терапии, и обычно GAPSS заме-

няется модифицированным GAPSS (aGAPSS, adjusted GAPSS) [11]. Нами был валидирован этот индекс при невозможности исследования ВА [12]. AGAPSS был подтвержден в нескольких когортах; тем не менее, он имеет некоторые ограничения, такие как упрощенная оценка аФЛ без определения изотипа или их уровней, а также отсутствие некритеиальных проявлений. Другие факторы риска, такие как наличие легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) или тройной позитивности по аФЛ, были связаны с рецидивом проявлений АФС [13, 14]. Следует отметить, что возникновение АТ долгое время считалось фактором риска агрессивного течения заболевания, и некоторые эксперты выступали за более интенсивную терапию в этих случаях.

Общая частота выявления аФЛ у пациентов с инсультом и инфарктом миокарда составила 13,5% и 11% соответственно [15]. Крупное проспективное исследование, включавшее 22 071 здорового мужчину, проводившееся в течение 60,2 мес., не выявило различий в уровнях IgG аКЛ между пациентами с ишемическим инсультом и контрольной группой [16]. При обследовании 1770 пациентов с ишемическим инсультом у 720 (41%) из них обнаружены аКЛ или ВА, но не было выявлено связи изотипа аКЛ или уровня ВА с повышенным риском тромбоокклюзионных осложнений в течение 2 лет [17]. Однако вышеупомянутое исследование имело серьезные методологические проблемы, поскольку определение аФЛ проводилось только один раз за период наблюдения. Данные литературы свидетельствуют о том, что частота аФЛ возрастает при старении. Действительно, крупное исследование показало, что у трети людей старше 80 лет были аФЛ, но не было обнаружено их связи с морфологически подтвержденными инфарктами головного мозга [18]. В то же время у людей молодого и среднего возраста, аФЛ увеличивают риск первого ишемического инсульта в два раза [19]. Напротив, большинство

перекрестных исследований показали значительную связь профиля аФЛ с церебральными событиями — как с транзиторными ишемическими атаками, так и с инсультами. При отсутствии других явных причин криптогенные инсульты у молодых людей должны указывать на необходимость определения аФЛ [20]. В ретроспективном исследовании женщин с АФС была обнаружена статистически значимая связь между невынашиванием беременности и церебральными проявлениями [21]. У некоторых из этих пациенток были обнаружены депрессия и слабоумие, что указывает на возможную связь АФС с когнитивными и психическими проблемами.

Цель исследования — оценить частоту рецидивов тромбоза и факторы их риска при антифосфолипидном синдроме.

Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 98 пациентов с АФС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2014 по 2023 г. В этой группе было 66 (67%) женщин и 32 (33%) мужчины (табл. 1). Системная красная волчанка (СКВ) диагностирована у 48 (49%) из 98 пациентов с АФС.

АФС диагностировался согласно критериям международной классификации 2006 г. [2]. Первичный АФС (ПАФС) был верифицирован у пациентов при отсутствии проявлений какого-либо другого заболевания и при наличии признаков определенного АФС. Пациентки, имевшие только акушерский АФС, не были включены в это исследование. Диагноз СКВ основывался на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г. [22] и/или Международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [23].

Артериальная гипертензия определялась повышением систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. и/или диастолического АД >90 мм рт. ст. по крайней мере в двух случаях или приемом пероральных антигипертензивных препаратов.

Уровни общего холестерина в сыворотке крови определяли стандартными ферментативными методами и интерпретировали в соответствии со значениями, полученными на момент включения пациентов в исследование. Гиперлипидемию регистрировали, когда уровни общего холестерина и триглицеридов превышали контрольные значения (для общего холестерина контрольные значения составляли 3,90–6,20 ммоль/л).

Мутации V Лейдена (FVL, factor V Leiden) и протромбина G20210A (FII) были исследованы с помощью полимеразной цепной реакции.

Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан для каждого пациента на момент включения в исследование. ИМТ ≥ 30 кг/м² считался признаком ожирения.

Все пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, им проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, рекомендованное Ассоциацией ревматологов России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Лабораторное обследование включало общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Параметры		Пациенты с АФС (n=98)
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]		40,0 [33,0; 47,0]
Пол: женщины/мужчины		66 (67)/32 (33)
Длительность АФС (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]		10,0 [3,6; 16,0]
Длительность СКВ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=48)		14,0 [4,8; 20,0]
Тромбозы в анамнезе	артериальные	33 (34)
	венозные	44 (45)
	артериальные + венозные	21 (21)
Рецидив тромбозов		62 (63)
Акушерская патология*, n (%) / n		36 (86) / 42
IgG aКЛ	ИФА	70 (71)
	ХЛА	85 (87)
IgM aКЛ	ИФА	16 (16)
	ХЛА	33 (34)
IgG aβ2ГП1	ИФА	73 (74)
	ХЛА	81 (83) / 97
IgM aβ2ГП1	ИФА	20 (20)
	ХЛА	33 (34)
Волчаночный антикоагулянт, n (%) / n**,		20 (71,4) / 28
IgG aФС/ПТ (ИФА)		64 (65)
IgM aФС/ПТ (ИФА)		32 (33)
IgA aКЛ (ХЛА), n (%) / n**,		51 (54) / 95
IgA aβ2ГП1 (ХЛА)		44 (46) / 95
IgG aβ2ГП1 (ХЛА)		69 (73) / 94
Артериальная гипертензия		50 (51)
Гиперхолестеринемия, n (%) / n**,		10 (11) / 94
Активные курильщики		9 (9)
Сахарный диабет 2-го типа		1 (1)
Ожирение		23 (23)
Пре-/постоперационное состояние		0
Заместительная гормональная терапия		0
G20210A протромбин (FII) мутация, n (%) / n**,		3 (5,2) / 58
V Leiden мутация, n (%) / n		1 (2) / 58
Терапия	прямые оральные антикоагулянты	46 (47)
	варфарин	23 (23,4)
	низкомолекулярные гепарины	13 (13)
	без антикоагулянтной терапии	20 (32,5)
	низкие дозы аспирина (≤100 мг/сут.)	36 (37)
	гидроксихлорохин	42 (43)

Примечание: данные представлены как n (%), если не указано иначе; АФС – антифосфолипидный синдром; aКЛ – антитела к кардиолипину; ИФА – иммуноферментный анализ; ХЛА – хемилюминесцентный анализ; aβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1; aФС/ПТ – антитела к комплексу фосфотидилсерин/протромбин; * – частота акушерской патологии была рассчитана у женщин, имевших беременность во время заболевания (в числителе количество и процент женщин с акушерской патологией, в знаменателе количество женщин, имевших беременность во время заболевания); ** – в числителе число и процент позитивных пациентов, в знаменателе число больных, которым проводилось исследование

Иммунологическое исследование включало определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточной линии Нер-2, антител к двуспиральной ДНК (aДНК), С3-, С4- компонентов комплемента, антител к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A), La/SS-B (анти-La/SS-B) и Sm-антигену (aSm).

Определялись также IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM а β 2ГП1 и IgG/IgM аФС/ПТ методом иммуноферментного анализа (ИФА), IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA а β 2ГП1 и IgG-антитела к домену 1 β 2ГП1 (а β 2ГП1-D1) методом хемилюминесцентного анализа (ХЛА). Определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM а β 2ГП1 методом ИФА проводилось на автоматическом анализаторе Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Содержание IgG аКЛ измерялось в фосфолипидсвязывающей активности IgG аКЛ на 1 мкг/мл в единицах GPL, а IgM аКЛ – в фосфолипидсвязывающей активности IgM аКЛ на 1 мкг/мл в MPL. IgG/IgM а β 2ГП1 измеряли в Ед/мл. Границы позитивности результатов определения аФЛ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Границы степеней позитивности при оценке результатов определения антител к кардиолипину и антител к β 2-гликопротеину 1 в иммуноферментном анализе

Степень позитивности	аКЛ		а β 2ГП1	
	IgG аКЛ, GPL	IgM аКЛ, MPL	IgG а β 2ГП1, Ед/мл	IgM а β 2ГП1, Ед/мл
Высокая	>66,0	>46,0	>61,0	>61,0
Средняя	36,0–65,0	36,0–45,0	31,0–60,0	31,0–60,0
Низкая	25,0–35,0	25,7–35,0	15,4–30,0	17,1–30,0
Негативный результат	<25,0	<24,7	≤15,3	≤17,0

Примечание: аКЛ – антитела к кардиолипину; а β 2ГП1 – антитела к β 2-гликопротеину 1; GPL (IgG phospholipid binding units) – фосфолипид-связывающая активность IgG-антител к кардиолипину; MPL (IgM phospholipid binding units) – фосфолипид-связывающая активность IgM-антител к кардиолипину

IgG/IgM аФС/ПТ определяли методом ИФА с использованием абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов AESKULISA Serin-Prothrombin-GM (Aesku.Diagnostics GmbH, Германия) для определения антител, описанных нами ранее [24]. IgG/IgM аФС/ПТ измеряли в МЕ/мл. Были определены уровни позитивности: для IgG аФС/ПТ >73,6 МЕ/мл ($M + 5 SD$), для IgM аФС/ПТ >18,0 МЕ/мл ($M + 5 SD$) (данные производителя реагента).

Были исследованы IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA а β 2ГП1 методом ХЛА с использованием анализатора BIO-FLASH® (Biokit S.A., Испания). Применялись наборы реагентов AcuStar (Испания) для определения IgG/IgM а β 2ГП1 и IgG/IgM аКЛ и QUANTA Flash® (США) для определения IgA аКЛ, IgA а β 2ГП1 и IgG а β 2ГП1-D1. Уровни этих антител были измерены в хемилюминесцентных единицах (CU). Наличие ВА не анализировалось в связи с малым количеством пациентов, у которых проводилось исследование. Большинство больных принимали антикоагулянты, и концентрацию ВА у них не измеряли. До включения в исследование 22 пациента были позитивны по ВА. У всех пациентов оценивался GAPSS.

Статистический анализ

Частота клинических проявлений, соответствующих каждому классификационному критерию у всех пациентов, оценивалась с помощью отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа влияния независимых факторов на исследуемую переменную использовался метод построения диаграммы форест-плот.

Качество классификационной функции оценивалось с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristics curve, кривая рабочих характеристик приемника), чувствительности и специфичности. Клиническая информативность определялась областью под кривой (AUC, area under curve).

Результаты

Рецидив тромбоза и антитромботическая терапия

Рецидивы тромбозов были зарегистрированы у 62 (63%) из 98 пациентов. Тромбозы рецидивировали в той же локализации, где они возникали исходно. Повторные случаи АТ регистрировались у 21 пациента, венозных тромбозов – у 23, сочетанных тромбозов – у 18 (исходная частота тромбозов представлена в таблице 1). Один случай рецидива тромбоза был у 24 (38,7%) из 62 пациентов, 2 – у 16 (25,8%), 3 – у 8 (12,9%), 4 – у 7 (11,3%), 5 и более – у 7 (11,3%). У 24 (38,7%) из 62 пациентов основной причиной рецидива тромбоза была терапия прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), 15 из них получали дабигатран этексилат, 9 – ривароксабан, длительность приема этих препаратов колебалась от 6 до 24 мес. Рецидивы тромбозов у 10 (41,7%) из 24 больных, принимавших ПОАК, имели артериальную локализацию (повторные нарушения мозгового кровообращения). Уровень позитивности не имел значения, но все они имели тройную позитивность по IgG аФЛ, у 5 в дебюте заболевания до назначения антикоагулянтов выявлялся ВА. Отсутствие постоянной антикоагулянтной терапии у 20 (32,5%) пациентов было следующим по частоте фактором риска рецидива тромбоза. Пациенты не принимали антикоагулянты по разным причинам, в основном прием антикоагулянтов был эпизодическим при отсутствии конкретного диагноза. У 17 (27,4%) пациентов рецидивы регистрировались на фоне приема варфарина. У 7 из них, по данным дневника пациента, международное нормализованное отношение (МНО) держалось на уровне 2,7–3,0, у оставшихся 10 терапевтический диапазон не был достигнут, и МНО колебалось в пределах 1,8–2,4. Все 17 пациентов, получавших варфарин, имели сочетанную локализацию тромбозов и были высокопозитивными по IgG аФЛ. 1 из 62 пациентов с рецидивами тромбоза получал низкомолекулярный гепарин, тромбоз произошел из-за неадекватной дозы препарата при длительной иммобилизации.

GAPSS был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами тромбозов ($p < 0,0001$; рис. 1).

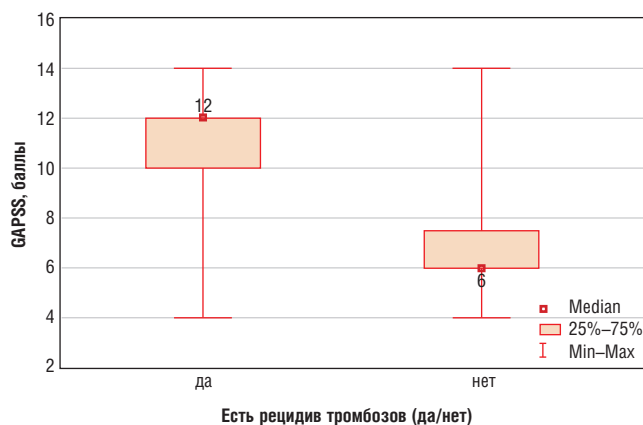


Рис. 1. GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score) у пациентов с антифосфолипидным синдромом в зависимости от наличия рецидива тромбоза

Рецидивы тромбозов и антифосфолипидные антитела

Как видно из таблицы 3, при проведении ИФА наибольшее значение в отношении рецидива тромбоза имели IgG аФС/ПТ. 45 (72,6%) из 62 пациентов с рецидивами тромбозов были позитивны по IgG аФС/ПТ против 19 (52,8%) из 36 без рецидивов (табл. 3).

Все аФЛ при использовании ХЛА выявлялись чаще, чем по данным ИФА; тем не менее, по последним классификационным критериям рекомендовано определение аФЛ методом ИФА [25]. Как видно из таблицы 3, наличие позитивности по IgG-аКЛ/аβ2ГП1 и их сочетание с другими IgG аФЛ были наиболее статистически значимыми факторами риска рецидива тромбоза. Тройная позитивность по IgG аКЛ с IgG аβ2ГП1 и с IgG аβ2ГП1-D1 по данным ХЛА оставалась фактором риска рецидива тромбоза и ассоциировалась с его увеличением более чем в 3 раза.

На рисунке 2 видно, что наличие любых IgG аФЛ при ИФА влияет на частоту рецидива тромбоза при АФС (смещение ромбиков вправо от оси). Подобная картина наблюдалась и при построении диаграммы форест-плот по данным ХЛА (рис. 2).

Диагностическая ценность исследованных аФЛ изучалась в ROC-анализе (рис. 3, табл. 4).

До включения в исследование ВА выявлялся у 22 пациентов, 19 из которых имели высокопозитивные уровни IgG аКЛ и IgG аβ2ГП1 по данным ИФА и ХЛА. Трое пациентов были позитивны только по ВА, и в последующем у них выявлялись IgG аФС/ПТ.

Таблица 3. Рецидивы тромбозов и антифосфолипидные антитела

Антитела	Группа 1 (n=62), n/%	Группа 2 (n=36), n/%	ОШ [95% ДИ]	p
Имуноферментный анализ				
IgG аКЛ	48/77,4	22/61,1	2,182 [0,89; 5,35]	0,088
IgM аКЛ	10/16,1	6/16,7	0,962 [0,318; 2,910]	0,94
IgG+IgM аКЛ	48/77,4	25/69,4	1,509 [0,598; 3,808]	0,384
IgG аβ2ГП1	12/19,3	13/36,1	0,425 [0,168; 1,073]	0,07
IgM аβ2ГП1	49/79,0	29/80,5	0,910 [0,326; 2,541]	0,857
IgG+IgM аβ2ГП1	13/21,0	7/19,4	1,099 [0,393; 3,070]	0,857
IgM/IgG аβ2ГП1	50/80,6	23/63,9	2,355 [0,932; 5,952]	0,07
аКЛ и аβ2ГП1	45/72,6	23/63,9	1,496 [0,621; 3,606]	0,369
IgG аФС/ПТ	45/72,6	19/52,8	2,368 [1,002; 5,597]	0,049
IgM аФС/ПТ	20/32,3	12/33,3	0,952 [0,397; 2,282]	0,913
Хемолюминесцентный анализ				
IgG аКЛ	59/95,2	26/72,2	7,564 [1,92; 29,77]	0,004
IgM аКЛ	22/35,5	11/30,5	1,250 [0,52; 3,01]	н/з
IgG+IgM аКЛ	22/35,5	7/19,4	2,28 [0,86; 6,04]	н/з
IgG аβ2ГП1	58/93,5	23/63,9	10,93 [2,85; 41,95]	0,001
IgM аβ2ГП1	20/32,3	13/36,1	0,84 [0,35; 1,99]	н/з
IgG+IgM аβ2ГП1	14/22,6	8/22,2	1,021 [0,38; 2,74]	н/з
аКЛ и аβ2ГП1	58/93,5	27/19,4	4,83 [1,37; 17,09]	0,015
IgA аКЛ	35/56,4	16/44,4	1,66 [0,72; 3,85]	н/з
IgA аβ2ГП1	30/48,4	21/58,3	0,67 [0,29; 1,55]	н/з
IgG аβ2ГП1-D1	48/77,4	21/58,3	2,91 [1,13; 7,46]	0,026
IgG аКЛ с IgG аβ2ГП1 с IgG аβ2ГП1-D1	48/77,4	20/55,5	3,273 [1,27; 8,35]	0,013

Примечание: группа 1 – пациенты с рецидивом тромбозов; группа 2 – пациенты без рецидива тромбоза; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1; аФС/ПТ – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; н/з – статистически не значимо; аβ2ГП1-D1 – антитела к домену 1 β2-гликопротеина 1

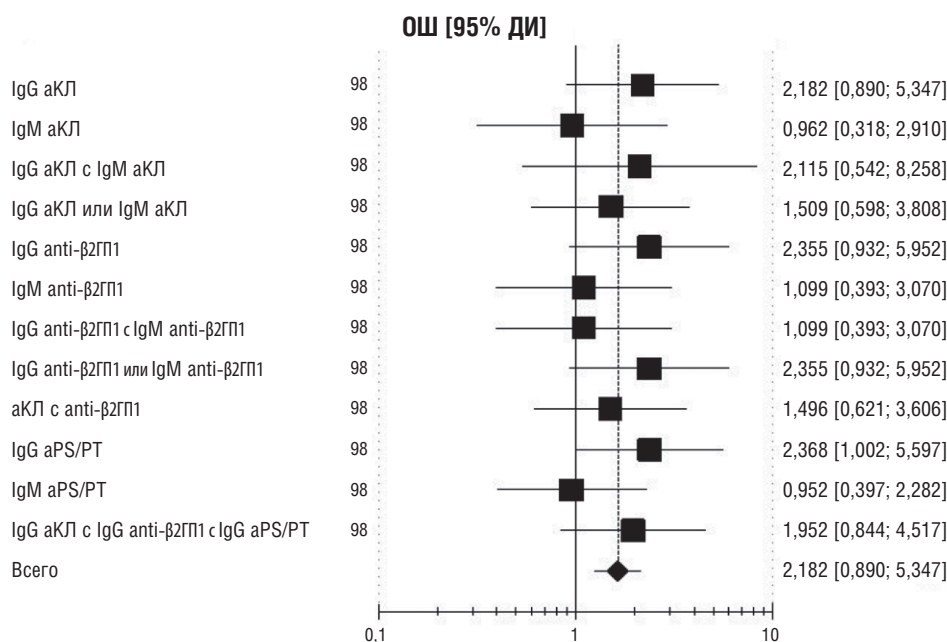


Рис. 2. Отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) частоты рецидива тромбоза в зависимости от выявления антифосфолипидных антител (аФЛ) в иммуноферментном анализе: аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1; аPS/PT – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин. Для анализа влияния независимых факторов (рецидив тромбоза) на исследуемые переменные (аФЛ) использовался метод построения диаграммы форест-плот; квадраты обозначающие аФЛ, которые характерны для антифосфолипидного синдрома, расположены правее от вертикальной черты, проходящей через 1; ромб – средний параметр по всем показателям (если он пересекает вертикальную линию, значит результат, включающий данные всех исследований, статистически не значим; если ромб смещен вправо и не пересекает вертикальную линию, значит событий больше в группе с рецидивом тромбоза)

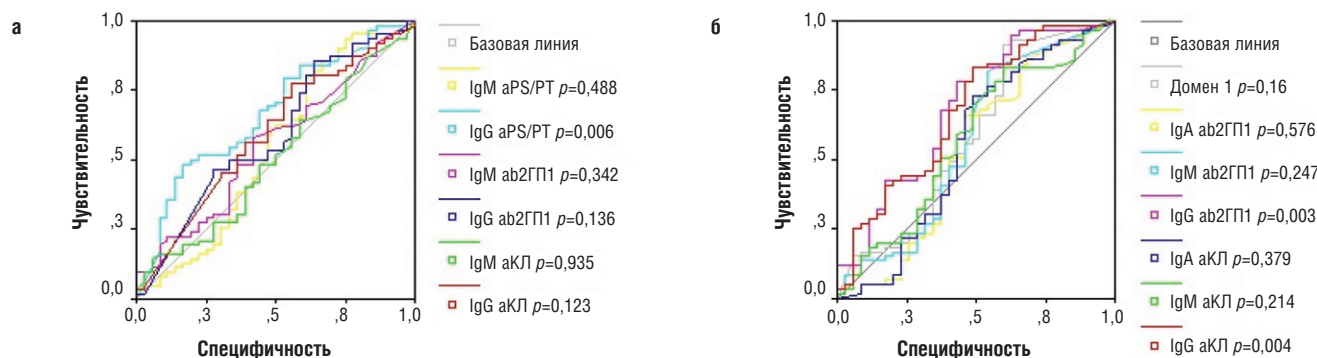


Рис. 3. ROC-анализ связи антифосфолипидных антител (аФЛ) с рецидивами тромбоза при определении IgG аФЛ с помощью иммуноферментного (а) и хемилюминесцентного (б) анализа: аPS/PT – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1, аКЛ – антитела к кардиолипину

Таблица 4. Площадь под ROC-кривой для всех исследованных антител

аФЛ	AUC	p; 95% ДИ	ППЦ	ОПЦ
Имуноферментный анализ				
IgG аКЛ	0,594	0,123; [0,476; 0,711]	77	39
IgM аКЛ	0,505	0,935; [0,386; 0,624]	16	83
IgG аβ2ГП1	0,591	0,136; [0,472; 0,710]	19	64
IgM аβ2ГП1	0,558	0,342; [0,440; 0,675]	79	19
IgG аФС/ПТ	0,667	0,006; [0,557; 0,778]	73	47
IgM аФС/ПТ	0,542	0,488; [0,415; 0,669]	32	67
Хемилюминесцентный анализ				
IgG аКЛ	0,679	0,004; [0,564; 0,795]	100	26
IgM аКЛ	0,577	0,214; [0,453; 0,701]	37	69
IgA аКЛ	0,554	0,379; [0,423; 0,686]	59	54
IgG аβ2ГП1	0,686	0,003; [0,571; 0,802]	98	34
IgM аβ2ГП1	0,572	0,247; [0,443; 0,701]	34	63
IgA аβ2ГП1	0,535	0,576; [0,403; 0,666]	51	40

Примечание: аФЛ – антифосфолипидные антитела; AUC – площадь под кривой (area under curve); ДИ – доверительный интервал; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1; аФС/ПТ – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом

Таблица 5. Частота факторов риска тромбозов в зависимости от их рецидива

Факторы риска тромбоза	Группа 1 (n=62), n	Группа 2 (n=36), n	ОШ [95% ДИ]	p
Артериальная гипертензия	35	15	1,815 [0,79; 4,17]	н/з
Гиперхолестеринемия	5	5	0,56 [0,15; 0,38]	н/з
Активные курильщики	3	6	0,56 [0,05; 1,09]	н/з
Сахарный диабет 2 типа	1	0	1,79 [0,07; 44,86]	н/з
Ожирение	20	3	5,24 [1,43; 19,149]	0,01

Примечание: группа 1 – пациенты с рецидивами тромбозов; группа 2 – пациенты без рецидива тромбоза; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; н/з – связь статистически не значима

Взаимосвязь рецидива тромбоза с факторами риска тромботических осложнений

Артериальная гипертензия наблюдалась у 35 (56,4%) из 62 больных АФС с рецидивами тромбозов и не была связана с рецидивами (табл. 5). Не было выявлено статистически значимой связи курения и сахарного диабета с рецидивирующим тромбозом. При ожирении риск рецидива тромбоза был в 5 раз выше, чем у больных без ожирения ($p=0,01$). На рисунке 3 четко видна связь ожирения с рецидивами тромбоза и тенденция к рецидивам при наличии сахарного диабета.

У 58 (59,1%) из 98 пациентов были исследованы мутации в генах свертывания крови *G20210A FII* и *FV Leiden (FVL)*. У троих из них была гетерозиготная мутация *G20210A FII*, у одного – мутации *FVL*. У этих четырех пациентов с мутациями *G20210A FII* и *FV Leiden* был рецидивирующий тромбоз. Они имели стабильно высокие уровни IgG аКЛ и IgG аβ2ГП1 (тройная позитивность в анамнезе).

В нашем исследовании не было пациенток с длительным применением гормональных контрацептивов и в периоперационном периоде.

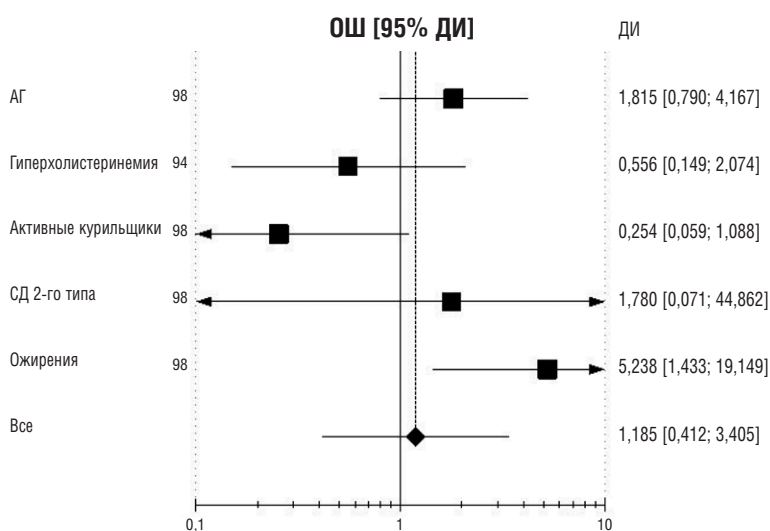


Рис. 4. Отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) частоты рецидива тромбоза в зависимости от факторов риска тромбозов: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет

Обсуждение

АФС не может диагностироваться без наличия серологических маркеров — аФЛ; их обнаружение в крови имеет первостепенное значение в диагностике заболевания, поскольку тромбоз и патология беременности также встречаются при многих других заболеваниях [1, 3]. Кроме того, результаты лабораторных исследований имеют решающее значение для прогнозирования и стратификации риска развития клинических проявлений АФС [26–29].

Согласно критериям 2006 г., рекомендуется стратифицировать больных АФС на имеющих только один тип аФЛ и пациентов с двойной/тройной позитивностью. Необходимость такой стратификации обусловлена доказательствами того, что пациенты с единственным типом аФЛ подвергаются более низкому риску тромбоза по сравнению с теми, кто имеет двойную и/или тройную позитивность [30]. Наши результаты согласуются с данными С. Keaton и соавт. [29], которые показали, что пациенты, у которых была выявлена позитивность более чем по одному типу аФЛ, одномоментно или в разное время, имели примерно в три раза более высокий риск рецидива, чем пациенты, имевшие только один тип аФЛ.

В 2023 г. опубликованы новые классификационные критерии АФС с высокой специфичностью для использования в наблюдательных исследованиях при совместной поддержке Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) (табл. 6) [31]. Эти критерии были разработаны с применением строгой методологии при участии междисциплинарных международных организаций. Иерархически сгруппированные, взвешенные и стратифицированные по риску критерии отражают современное представление об АФС, обеспечивая высокую специфичность и прочную основу для будущих исследований АФС. Критерием включения для диагностики АФС является наличие по крайней мере одного положительного теста на аФЛ в течение 3 лет после выявления клинического проявления, связанного с аФЛ, что позволяет использовать критерии (каждый из них оценивается от 1 до 7 баллов), которые сгруппированы в шесть клинических (вензная тромбоземболия, макрососудистый артериальный тромбоз, микрососудистые тромбозы, акушерская, клапанная и гематологическая патология) и два лабораторных раздела (анализы функционального свертывания крови в исследовании ВА и твердофазные иммуноферментные анализы на наличие IgG/IgM аКЛ и/или IgG/IgM аβ2ГП1). Пациенты, набравшие по меньшей мере три балла по клиническому и лабораторному разделам, классифицируются как имеющие АФС. В группе валидации новые критерии АФС по сравнению с пересмотренными критериями Саппоро 2006 г. имели специфичность 99% против 86% и чувствительность 84% против 99%.

Целью нашего исследования была оценка частоты рецидивирующих тромбозов у пациентов с АФС и их взаимосвязи с наличием различных аФЛ и известных факторов риска тромбоза. Ранее нами была отмечена высокая частота рецидивов тромбоза у 65% пациентов с ПАФС [32]. В данном исследовании были объединены все пациенты с АФС, первичным и вторичным на фоне СКВ. Оценивалась связь каждого типа аФЛ с рецидивом тромбоза у каждого пациента с АФС. Основной причиной рецидивов тром-

Таблица 6. Клинические классификационные критерии антифосфолипидного синдрома 2023 г. ACR/EULAR [31]

Входной критерий ≥1 задокументированного клинического критерия + ≥1 лабораторного маркера	
Клинические критерии	Баллы
1. Вензная тромбоземболия	
– с высоким риском венозной тромбоземболии	1
– с низким риском венозной тромбоземболии	3
2. Артериальные тромбозы	
– с высоким профилем сердечно-сосудистых осложнений	2
– без высокого профиля сердечно-сосудистых осложнений	4
3. Микроциркуляторные нарушения*	
– подозрение	2
– установленные	5
4. Акушерская патология	
– ≥3 последовательных случаев потери (<10 нед.) и/или гибели плода (< 16 нед.)	1
– гибель плода (≥16 нед. и <34 нед.) без преэклампсии/эклампсии (ПЭ/Э) с тяжелыми проявлениями	1
– тяжелая преэклампсия или тяжелая эклампсия (<34 нед.)	3
– тяжелая преэклампсия или тяжелая эклампсия (<34 нед.)	4
5. Поражение клапанов сердца	
– утолщение клапанов	2
– вегетация на клапанах	4
6. Гематологические нарушения: тромбоцитопения (20–130×10 ⁹ /л)	2
Лабораторные маркеры в новых критериях антифосфолипидного синдрома (домен 7)	
Волчаночный антикоагулянт	
– выявлен однократно	1
– персистирующая позитивность	5
Позитивность по аКЛ и ав2ГП1	
Только IgM: средне-, высокопозитивные уровни аКЛ и/или аβ2ГП1	1
Наличие IgG:	
– среднепозитивный уровень аКЛ и/или ав2ГП1	4
– высокопозитивный уровень аКЛ или ав2ГП1	5
– высокопозитивный уровень аКЛ и аβ2ГП1	7

Примечание: аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1. Учитывается только критерий с наибольшим значением в каждом разделе; признак не учитывается, если для него есть более вероятное объяснение, чем антифосфолипидный синдром. * – микроциркуляторные нарушения (лифедо рацемоза, ливедоидная васкулопатия, антифосфолипидная нефропатия, легочное кровотечение, заболевания миокарда, заболевания надпочечников). Антифосфолипидные антитела определяются с помощью иммуноферментного анализа: среднепозитивные уровни ≥40–79 МЕ/мл; высокопозитивные ≥80 МЕ/мл. Диагноз антифосфолипидного синдрома достоверен при наличии ≥3 баллов из клинических критериев и ≥3 баллов из лабораторных маркеров

боза была терапия ПОАК. Эти результаты подтверждают опубликованные ранее данные [33, 34]. В систематическом обзоре, включавшем применение ПОАК у 447 пациентов с АФС, рецидив тромбоза наблюдался у 16% из них [35]. Отсутствие антикоагулянтной терапии (32,5%) было следующей по частоте причиной рецидива тромбоза. Пациенты не принимали антикоагулянты по разным причинам, в основном из-за отсутствия конкретного диагноза, и прием антикоагулянтов был эпизодическим. У 27,4% пациентов рецидивы регистрировались на фоне приема варфарина, который не обеспечивал терапевтического диапазона МНО.

Согласно всем имеющимся рекомендациям, уровень МНО на фоне терапии варфарином у пациентов с высоким риском тромбоза по GAPSS или по профилю аФЛ должен составлять 3,5, или препарат следует использовать в сочетании с низкими дозами аспирина [36].

Статистически значимым фактором риска рецидива тромбоза было сочетание различных аФЛ и, в частности, тройная позитивность по аФЛ, представленная комбинацией IgG аКЛ + IgG аβ2ГП1 + IgG аФС/ПТ. Для комбинации IgG аКЛ + IgG аβ2ГП1 + IgG аβ2ГП1-D1 риск рецидива тромбоза был более чем в 3 раза выше, чем для IgG аКЛ + IgG аβ2ГП1 + IgG аФС/ПТ. Взаимосвязь IgG аКЛ, IgG аβ2ГП1, IgG аФС/ПТ и IgG аβ2ГП1-D1 с рецидивирующим тромбозом подтверждается также построением диаграммы форест-плот и результатами ROC-анализа. Оценка по GAPSS внесла свой вклад при подсчете риска рецидива, высокие значения данного индекса статистически значимо ассоциировались с рецидивами тромбоза.

Стоит отметить, что медиана возраста наших пациентов составила 40 [33–47] лет. Это довольно молодой возраст для развития сопутствующей патологии, что, скорее всего, стало причиной низкой заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа у наших больных (1%). У них также отмечалась низкая частота гиперхолестеринемии (11%) и курения (9%). С одной стороны, наши данные согласуются с результатами D. Navarro-Carpentieri и соавт. [37], которые не выявили связи между курением и АТ. Это позволило авторам предположить, что тромботические осложнения при АФС в значительной степени связаны с механизмами, опосредованными аФЛ. В нашем раннем исследовании мы отметили отсутствие связи тромбоза с развитием атеросклероза при АФС; наличие атеросклеротических бляшек ассоциировалось с возрастом [38].

Ожирение было значимым фактором рецидива тромбоза в нашем исследовании среди других классических факторов риска тромбоза.

Н. Berman и соавт. [39] при обследовании 35 пациентов с мутацией FII наблюдали у них некоторое повышение частоты венозного тромбоза, которое, однако, не достигало статистической значимости (80% против 47,9%; $p=0,35$). Не было выявлено различий по частоте рецидивирующего тромбоза до или после постановки диагноза АФС

у пациентов с мутацией FII или без нее. R. Diz-Kucukkaya и соавт. [40] показали, что частота мутации G20210A FII не была значительно увеличена у больных АФС с тромбозом по сравнению с пациентами без тромбоза (соответственно 2,7% и 1,25%). В нашем исследовании у 3 (5,17%) из 58 пациентов была гетерозиготная мутация G20210A FII, и у одного из них она сочеталась с мутацией FVL. У троих пациентов был рецидивирующий тромбоз и наблюдались стойко положительные уровни IgG аКЛ и IgG аβ2ГП1 (тройная позитивность в анамнезе). В нашем исследовании ранее [41], где было обследовано 108 пациентов с АФС, включая 45 (42%) с ПАФС и 63 (58%) – с СКВ + АФС, отмечено, что частота мутаций G20210A FII и FVL у пациентов с АФС не превышает таковой в популяции с тромбозом и рассматривается как независимый фактор риска развития тромбоза.

Заключение

Рецидивирующий тромбоз при АФС в значительной степени связан с IgG аКЛ, IgG аβ2ГП1, IgG аβ2ГП1-D1, IgG аФС/ПТ. Риск рецидива тромбоза значительно возрастает при тройной позитивности по IgG аФЛ в любой их комбинации и ассоциировался с высоким значением GAPSS. Наличие IgG аФЛ любых типов, выявленных как при ИФА, так и при ХЛА, влияло на частоту рецидива тромбоза при АФС. Из классических факторов риска тромбоза ожирение ассоциировалось со статистически значимым повышением вероятности его рецидива.

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003 (№ 122040400024-7), и исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, 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
- Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;4:4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Thrombosis, Haemostasis and Rheology*. 2020;4:4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020.4.0940.
- Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Sciascia S, Montaruli B, Bertero MT, et al.; Piedmont APS Consortium. Patients with antiphospholipid syndrome and thrombotic recurrences: A real world observation (the Piedmont cohort study). *Lupus*. 2016;25(5):479-485. doi: 10.1177/0961203315617538
- Brey RL, Muscal E, Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: A consensus report. *Lupus*. 2011;20(2):153-157. doi: 10.1177/0961203310396748
- Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717
- Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: A retrospective multicenter study. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1165-1172. doi: 10.3899/jrheum.161364
- Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, Erkan D, DeSancho MT; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. Recurrent thrombosis in patients

- with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv.* 2017;1(25):2320-2324. doi: 10.1182/bloodadvances.2017008185
10. 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
 11. Radin M, Schreiber K, Costanzo P, Cecchi I, Roccatello D, Baldovino S, et al. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017;240:72-77. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.155
 12. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Ли́ла 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
 13. Abu-Zeinah G, Oromendia C, DeSancho MT. Thrombotic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome: A single center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(2):233-239. doi: 10.1007/s11239-019-01836-7
 14. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-1832. doi: 10.1182/blood-2002-02-0441
 15. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramirez de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: A critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1869-1873. doi: 10.1002/acr.22066
 16. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):997-1002. doi: 10.7326/0003-4819-117-12-997
 17. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al.; APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291(5):576-584. doi: 10.1001/jama.291.5.576
 18. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham cohort and offspring study. *Stroke*. 2004;35(3):736-741. doi: 10.1161/01.STR.0000117575.48205.2D
 19. Arvanitakis Z, Brey RL, Rand JH, Schneider JA, Capuano AW, Yu L, et al. Relation of antiphospholipid antibodies to postmortem brain infarcts in older people. *Circulation*. 2015;131(2):182-189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012479
 20. Anand P, Mann SK, Fischbein NJ, Lansberg MG. Bilateral internal carotid artery occlusion associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Case Rep Neurol*. 2014;6(1):50-54. doi: 10.1159/000360473
 21. Etemadifar M, Dehghani L, Tahani S, Toghiani N, Rahaimi M, Eskandari N. Neurological manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Iran J Neurol*. 2013;12(4):172-175.
 22. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
 23. 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
 24. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Черкасова МВ, Ли́ла АМ. Клиническое значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин. *Современная ревматология*. 2022;16(2):81-86. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Cherkasova MV, Lila AM. Clinical significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):81-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-81-86
 25. Barbaia M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al.; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624
 26. Zhang S, Wu Z, Li P, Bai Y, Zhang F, et al. Evaluation of the clinical performance of a novel chemiluminescent immunoassay for detection of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein 1 antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e2059. doi: 10.1097/MD.0000000000002059
 27. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75-84. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0085
 28. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
 29. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131(19):2151-2160. doi: 10.1182/blood-2017-09-805689
 30. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
 31. Foddai SG, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Barinotti A, Alba P, et al. 2023 ACR/EULAR classification criteria in existing research cohorts: An international study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jan 30;kea058. doi: 10.1093/rheumatology/kea058
 32. Cheldieva FA, Shumilova AA, Cherkasova MV, Glukhova SI, Lila AM, Nasonov EL, et al. Risk factors and recurrent thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Explor Immunol*. 2023;3:475-489. doi: 10.37349/ei.2023.00114
 33. Dufrost V, Darnige L, Reshetnyak T, Vorobyeva M, Jiang X, Yan XX, et al. New insights into the use of direct oral anticoagulants in non-high risk thrombotic APS patients: Literature review and subgroup analysis from a meta-analysis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(7):25. doi: 10.1007/s11926-020-00901-y
 34. Correa RCR, Franco CJV, Muñoz-Grajales C, Peñaranda LFP, Hernández JD, Padilla LMR, et al. Use of factor Xa inhibitors in antiphospholipid antibodies syndrome: A series of seven cases. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2018;25(1):16-21. doi: 10.1016/j.rcreu.2017.07.004
 35. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009
 36. Селиверстов ЕИ, Лобастов КВ, Илюхин ЕА, Апханова ТВ, Ахметзянов РВ, Ахтямов ИФ, и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296. [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilukhin EA, Apkhanova TV, Akhmetzyanov RV, Akhtyamov IF, et al. Prevention, diagnosis and treatment of deep vein thrombosis. Recommendations of Russian experts. *Phlebology*. 2023;17(3):152-296 (In Russ.)]. doi: 10.17116/flebo202317031152
 37. Navarro-Carpentieri D, Del Carmen Castillo-Hernandez M, Majluf-Cruz K, Espejo-Godinez G, Carmona-Olvera P, Moreno-Hernandez M, et al. Impact of classical risk factors for arterial

- or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):834-840. doi: 10.1177/1076029617727859
38. Решетняк ТМ, Середавкина НВ, Мач ЭС, Александрова ЕН, Новиков АА, Черкасова МВ, и др. Субклинические и клинические проявления атеросклероза при антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):60-67. [Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Mach ES, Alexandrova EN, Novikov AA, Cherkasova MV, et al. Subclinical and clinical manifestations of atherosclerosis in antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(10):60-67 (In Russ.)].
 39. Berman H, Ugarte-Gil MF, Espinosa G, Tassies D, Monteagudo J, Reverter JC, et al. Can inherited thrombophilia modulate the clinical phenotype of patients with antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):926-932.
 40. Diz-Kucukkaya R, Hancer VS, Artim-Esen B, Pekcelen Y, Inanc M. The prevalence and clinical significance of inherited thrombophilic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(3):303-309. doi: 10.1007/s11239-009-0356-9
 41. Решетняк ТМ, Патрушев ЛИ, Стукачева ЕА, Мирошников АИ, Тихонова ТЛ, Насонов ЕЛ, и др. Мутации Leiden, G 20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2000;72(5):34-38. [Reshetnyak TM, Patrushev MI, Stukacheva EA, Miroshnikov AI, Tikhonova TL, Nasonov EL, et al. Leiden, G20210A mutations in the prothrombin gene and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2000;72(5):34-38 (In Russ.)].

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

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

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

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

Середавкина Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

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

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

Сопоставление активных и поствоспалительных изменений позвонков по данным МРТ с визуализацией синдесмофитов при КТ у пациентов с анкилозирующим спондилитом

М.К. Курбанмагомедов, К.В. Сахарова, Е.М. Агафонова, М.М. Урумова, С.О. Красненко, А.Е. Димитрева, Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес

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:

Курбанмагомедов
Магомед
Курбанмагомедович,
kmk05st@mail.ru
Contacts: Magomed
Kurbanmagomedov,
kmk05st@mail.ru

Поступила 18.03.2024

Принята 05.07.2024

Введение. Синдесмофит представляет собой вертикально ориентированный оссификат, расположенный снаружи от фиброзного кольца межпозвоночного диска, который является патогномоничным признаком поздней стадии анкилозирующего спондилита (АС). В последние десятилетия наибольшее распространение получила теория, согласно которой воспаление в области прикрепления фиброзного кольца к телу позвонка и жировая дегенерация с репаративными процессами являются взаимосвязанными последовательными процессами, приводящими к росту синдесмофита. Считается, что вероятность развития новой кости в два-три раза выше в углах тех позвонков, в которых за предыдущие 2 года по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) было обнаружено активное воспаление или жировые изменения, причем последние имеют более сильную связь с последующим патологическим костеобразованием. Однако эта взаимосвязь по результатам разных исследований оценивается неоднозначно.

Цель исследования — сопоставление точной локализации характерных для аксиального спондилоартрита признаков поражения, выявляемых у больных анкилозирующим спондилитом при магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии (КТ) в области замыкательных пластинок позвонков.

Материал и методы. В одномоментное исследование было включено 10 пациентов с АС, соответствующих критериям включения. Всем больным проводилось общепринятое для этого заболевания обследование, а также МРТ и КТ поясничного отдела позвоночника. Разработана специальная методика совместной оценки изменений, выявляемых при МРТ и КТ. Для первичного анализа использовались изменения, обнаруженные на верхних замыкательных пластинках 5 поясничных позвонков.

Результаты. На верхних замыкательных пластинках 5 поясничных позвонков при КТ было обнаружено 35 синдесмофитов (от 1 до 7 у 1 больного), а по данным МРТ — 9 очагов остеоита и 24 очага хронического воспаления (жировая дегенерация). При совместном анализе схематического изображения на телах позвонков очагов активного воспаления и синдесмофитов оказалось, что в большинстве случаев (68%) последние не были связаны с локализацией активных и/или хронических изменений, выявляемых при МРТ. Корреляционный анализ показал определенную прямую взаимосвязь только между числом синдесмофитов и очагами хронического воспаления ($r=0,68$).

Выводы. Предварительные данные показывают, что предложенный метод позволяет сопоставлять локализацию выявляемых при МРТ и КТ повреждений позвоночника у больных АС. В большинстве случаев локализация формирующихся синдесмофитов не совпадала с очагами как острого, так и хронического воспаления, наблюдавшимися при МРТ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, остеоит, синдесмофит, анкилоз

Для цитирования: Курбанмагомедов МК, Сахарова КВ, Агафонова ЕМ, Урумова ММ, Красненко СО, Димитрева АЕ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Сопоставление активных и поствоспалительных изменений позвонков по данным МРТ с визуализацией синдесмофитов при КТ у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):418–424.

COMPARISON OF FOCI OF ACTIVE INFLAMMATION AND FATTY DEGENERATION ACCORDING TO MRI AND CT DATA OF SYNDESMOPHYTES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Magomed K. Kurbanmagomedov, Ksenia V. Sakharova, Ekaterina M. Agafonova, Margarita M. Urumova, Svetlana O. Krasnenko, Anastasia E. Dimitreva, Tatiana V. Dubinina, Shandor F. Erdes

Introduction. Syndesmophyte, which is the hallmark of ankylosing spondylitis (AS), is a vertically oriented ossification located outside the fibrous ring of the intervertebral disc. In recent decades, the most widespread theory is that after inflammation in the area of attachment of the fibrous ring to the vertebral body, fatty degeneration occurs with reparative processes, as a result of which the growth of new bone — syndesmophyte — begins. It is believed that the likelihood of developing syndesmophyte is two to three times higher in the angles of those vertebrae in which active inflammation or fatty changes were detected on magnetic resonance tomography (MRI) in the previous 2 years, the latter having a stronger association with subsequent pathological bone formation. However, this relationship is ambiguous according to different studies.

The aim — comparison of the exact localization of magnetic resonance tomography and computed tomography (CT) signs of lesions on the vertebral endplates, characteristic of axial spondyloarthritis, in patients with ankylosing spondylitis.

Material and methods. The cross-sectional study included 10 patients with AS who met the inclusion criteria. All patients underwent a standard examination for AS, as well as MRI and CT examination of the lumbar spine. A special technique for joint assessment of changes detected during MRI and CT examination has been developed. For the primary analysis, changes found on the upper endplates of 5 lumbar vertebrae were taken.

Results. On the upper endplates of 5 lumbar vertebrae, a CT examination revealed 35 syndesmophytes (from 1 to 7 syndesmophytes in 1 patient), and MRI revealed 9 foci of acute inflammation and 24 of chronic inflammation (fatty degeneration). When jointly analyzing the MRI foci of detectable inflammation and syndesmophytes transferred to the vertebral diagram, it turned out that in the majority of cases (68%), the latter were not associated with sites of active and/or chronic inflammation. Correlation analysis showed a certain direct relationship only between the number of syndesmophytes and foci of chronic inflammation ($r=0.68$).

Discussion. Preliminary data show that the proposed method for comparing MRI and CT lesions in AS allows us to jointly study the localization of MRI and CT spinal injuries in patients with AS using multidirectional sections. The first results of our one-time study showed that in most cases the localization of developing syndesmophytes does not coincide with the foci of inflammation detected by MRI (both acute and chronic).

Key words: ankylosing spondylitis, magnetic resonance imaging, computed tomography, osteitis, syndesmophyte, ankylosis

For citation: Kurbanmagomedov MK, Sakharova KV, Agafonova EM, Urumova MM, Krasnenko SO, Dimitreva AE, Dubinina TV, Erdes SF. Comparison of foci of active inflammation and fatty degeneration according to MRI and CT data of syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):418–424 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-418-424

У большинства пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) с годами развиваются структурные изменения, которые в первую очередь проявляются синдесмофитами и/или анкилозами в аксиальном скелете, что приводит к выраженным функциональным нарушениям. Вследствие этого почти 50% больных АС уже в молодом возрасте становятся инвалидами [1]. Прогрессирующее анкилозирование позвоночника является неблагоприятным долгосрочным исходом АС, хотя в настоящее время оно встречается реже по сравнению с предыдущими десятилетиями либо вследствие изменения естественного течения заболевания, либо из-за более активного лечения [1].

Синдесмофит — характерный, практически патогномоничный клинический признак АС. Он представляет собой вертикально ориентированный оссификат, расположенный снаружи от фиброзного кольца межпозвоночного диска [2].

Более 10 лет в литературе активно обсуждаются механизмы образования синдесмофитов при АС. Наибольшее распространение получила теория, согласно которой в позвонке сначала возникает остеоит — воспаление в месте прикрепления фиброзного кольца, после его стихания запускаются процессы восстановления (репарация), заменяющие субхондральный костный мозг фиброзной/грануляционной тканью, в которой формируются стимулы для образования новой кости [3, 4].

Считается, что вероятность развития синдесмофита в два-три раза выше в углах тех позвонков, в которых за предыдущие 2 года по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) было обнаружено активное воспаление или жировые изменения, причем последние имеют более сильную связь с последующим патологическим костеобразованием [5, 6]. Однако эта связь не является высокоспецифичной, поскольку нередко новые синдесмофиты развиваются в местах, где при МРТ ранее патология не выявлялась. В этой связи можно предположить возможность развития синдесмофитов несколькими путями, в том числе независимо от локального воспаления или поствоспалительного повреждения костной ткани. Также нельзя исключать имеющиеся ограничения по частоте применения методов визуализации, а также их чувствительности в выявлении воспаления и/или синдесмофитов.

Для уточнения этого вопроса за последние два десятилетия было проведено несколько исследований. Все они базировались на количественном сопоставлении изменений позвоночника, характерных для спондилоартрита, обнаруженных при МРТ, и развившихся на их месте синдесмофитов, выявленных при обычной рентгенографии [7, 8]. В этих работах в основном сообщалось о стати-

стически значимой связи между очагами воспаления, обнаруженными при МРТ и образованием синдесмофитов, но сила этих ассоциаций несколько различалась в разных исследованиях. Кроме того, сообщалось, что синдесмофиты могут развиваться в углах тел позвонков, где ранее отсутствовали очаги остеоита или жировой дегенерации.

При использовании компьютерной томография (КТ), являющейся более чувствительным методом выявления синдесмофитов, показано, что наличие острых и хронических очагов воспаления в углах тел позвонков положительно коррелировало с последующим развитием синдесмофитов [9]. Одновременно было отмечено, что почти половина всей патологической костной пролиферации обнаруживалась в углах тел позвонков без каких-либо предшествующих воспалительных (острых либо хронических) поражений. Таким образом повреждение, выявляемые раз в год при МРТ, не полностью объясняют последующее развитие синдесмофитов.

Следует отметить, что как С-реактивный белок (СРБ) [9], так и комбинированный индекс активности ASDAS (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score) [10, 11] связаны с рентгенологическим прогрессированием заболевания, что доказывает взаимосвязь между системным воспалением и образованием новой кости при АС.

В исследовании S. Tap и соавт. [12], посвященном изучению роста синдесмофитов по данным КТ у 24 пациентов, исходно имевших два и более синдесмофита, было продемонстрировано, что за 12 мес. их рост составил в среднем 12 мм³, а за 24 мес. — 29 мм³. Скорость роста коррелировала с исходным объемом синдесмофита, т. е. более крупные росли быстрее. Кроме того, интересен тот факт, что один синдесмофит мог увеличиться более чем на 100 мм³, в то время как другой в том же позвоночном сегменте за то же время сохранял прежние размеры. Изменения среднего размера синдесмофитов за 24 мес. у мужчин и женщин не различались [12].

В настоящее время известно, что системное воспаление ускоряет рост синдесмофитов, но на их формирование влияют и локальные механические воздействия [12]. Вывод о том, что синдесмофиты встречаются чаще и, вероятно, сначала развиваются на заднелатеральном крае, позволяет предположить, что механические воздействия могут играть важную роль в их созревании. Есть некоторые свидетельства того, что воспаление при АС часто встречается в поперечных и остистых отростках, которые также расположены на задней поверхности позвонков. Возможно, сочетание воспаления и механического воздействия предрасполагает заднелатеральный край позвонка к развитию синдесмофитов или механический стресс в этой области создает условия для более сильного или стойкого воспаления [12].

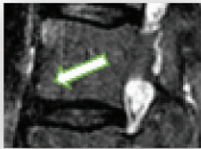
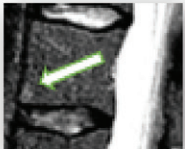
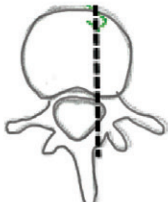
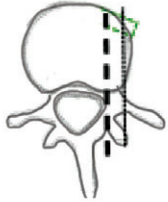
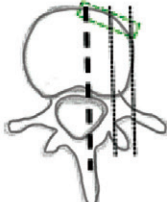
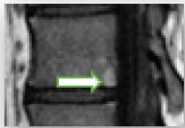
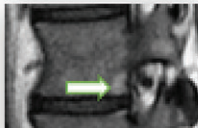
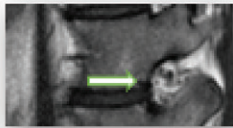
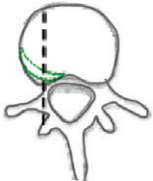
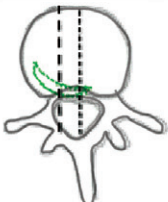
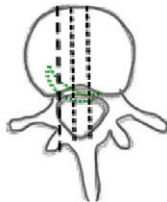
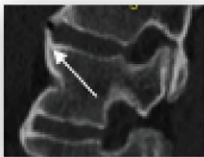
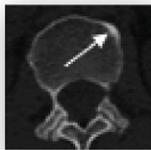
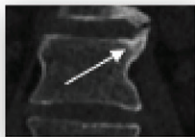
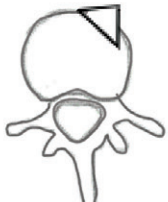
MPT L1 позвонка режим STIR			
Схематическое изображение			
	Представлена проекция сагиттального среза МРТ в режиме STIR L1 позвонка на схематическое изображение. Пунктирная линия – начало активного переднего остеоита справа налево. Так же и в режиме T1.	Следующий срез в той же проекции с толщиной 3,5 мм. Толстая линия – проекция настоящего среза, тонкая – предыдущий срез.	Следующий срез в той же проекции с толщиной 7 мм. Толстая линия – проекция настоящего среза, тонкие – предыдущие срезы.
MPT L1 позвонка режим T1			
Схематическое изображение			
	Представлена проекция сагиттального среза МРТ в режиме T1 L1 позвонка на схематическое изображение. Пунктирная линия – начало жировой дегенерации (задний хронический спондилит) слева направо. Так же и в режиме T1.	Следующий срез в той же проекции с толщиной 3,5 мм. Толстая линия – проекция настоящего среза, тонкая – предыдущий срез.	Следующий срез в той же проекции с толщиной 7 мм. Толстая линия – проекция настоящего среза, тонкие – предыдущие срезы.
КТ L1 позвонка			
Схематическое изображение			
	Представлена проекция синдесмофита на уровне L1 позвонка. КТ-изображение в сагиттальном срезе.	Аксиальный срез	Фронтальный срез

Рис. 1. Методика последовательной маркировки выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) повреждений и синдесмофитов, обнаруживаемых при компьютерной томографии, на схематическом изображении поясничного позвонка

Цель исследования — сопоставить локализацию выявляемых при магнитной резонансной томографии и компьютерной томографии признаков поражения тел позвонков при анкилозирующем спондилите.

Материалы и методы

В одномоментное исследование было включено 10 больных (9 мужчин и 1 женщина), последовательно госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с апреля 2022 г. по июнь 2023 г. и удовлетворявших критериям включения: возраст старше 18 лет; диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [13]; наличие 1 и более синдесмофитов в поясничном отделе позвоночника по данным КТ; наличие результатов МРТ этого же отдела аксиального скелета; подписанное информированное согласие.

Все пациенты были обследованы по разработанному протоколу, который включал:

- клиническое обследование с оценкой активности заболевания по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ, функциональных нарушений по индексам BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) (по 10-балльной шкале) [14];

- общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) методом Вестергрена, оценку уровня СРБ высокочувствительным методом;

- КТ поясничного отдела позвоночника на уровне L1–L5 позвонков, которая выполнялась на аппарате GE Revolution EVO (GE HealthCare, США) с толщиной среза 0,6 мм и расчетной поглощенной дозой облучения 4,13 мЗв;

- МРТ поясничного отдела позвоночника на уровне L1–L5 позвонков, которая проводилась на аппарате Philips Multiva 1.5T (Philips, Нидерланды) с толщиной среза 0,4 мм в режимах T1, T2, STIR (Short Tau Inversion Recovery).

Было включено 10 пациентов с АС, возраст которых составил в среднем $38,0 \pm 8,0$ лет, продолжительность заболевания — $12,2 \pm 8,5$ года. 80% больных были позитивными по HLA-B27.

Среднее значение BASDAI составило $5,5 \pm 1,9$, ASDAS-СРБ — $3,3 \pm 1,0$, BASFI — $5,1 \pm 1,2$. Медиана СРБ составила 12,6 [8,6; 20,6] мг/л, СОЭ — 16,5 [6; 25] мм/ч. Во время исследования 3 (30%) пациента получали ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), а 2 — ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17. Большинство (80%) применяли нестероидные противовоспалительные препараты.

Для данного исследования была разработана специальная методика совместной оценки изменений, выявляемых при МРТ и КТ. Изучались повреждения, расположенные на верхних замыкательных пластинках тел позвонков.

Следует отметить, что при стандартной МРТ могут быть получены только коронарный (изображение во фронтальной плоскости) и сагиттальный (разделяет тело на левую и правую половины) срезы, которые почти перпендикулярны плоскости замыкательных пластин позвонков. Аксиальные срезы на аппарате 1,5 Тесла получить сложно, а прилагаемые к аппарату программы не дают четкого изображения из-за шума, наводимого окружающими тканями, в первую очередь сосудами. Чтобы получить схематическое изображение повреждений на горизонтальной (аксиальной) плоскости нами проводилась последовательная маркировка обнаруживаемых при МРТ повреждений на схематиче-

ских срезах-рисунках позвонка, как это показано на рисунке 1.

В то же время при КТ есть возможность получить не только коронарные и сагиттальные, но и аксиальные срезы.

Также для анализа нами использовалось разделение позвонка на центральные и латеральные (боковые) части, как это было описано ранее [15] и схематично представлено на рисунке 2.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Использовались методы описательной статистики. Для оценки выраженности взаимосвязи показателей проводился корреляционный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На верхних замыкательных пластинах 5 поясничных позвонков у 10 больных АС при КТ было обнаружено 35 синдесмофитов (от 1 до 7 у 1 больного), 28 (80%) из которых располагались на латеральной части позвонка, а остальные 7 (20%) — на центральной (рис. 3). В свою очередь, по данным МРТ в тех же позвонках выявлено 9 очагов остеита и 24 очага жировой дегенерации. Латерально и центрально были расположены соответственно 5 (55,5%) и 4 (44,5%) очага активного воспаления, 6 (25%) и 18 (75%) очагов жировой дегенерации. Таким образом, синдесмофиты по данным КТ наиболее часто встречались в латеральных отделах позвонков, тогда как очаги хронического воспаления при МРТ — в центральном отделе, а остеит практически с одинаковой частотой выявлялся в центральном и латеральном отделах.

При сопоставлении изменений, выявленных при МРТ, и синдесмофитов, перенесенных на схему позвонков, оказалось, что в большинстве случаев последние не были связаны с местами активного и/или хронического воспаления (рис. 3). Так, 13 (37%) из 35 синдесмофитов располагались на замыкательных пластинах, в которых по данным МРТ не имелось признаков поражения. В 11 (31%) случаях они хотя и определялись в местах хронического/острого воспаления, но находились на определенном удалении и не контактировали с ними, в 5 (14%) — располагались в границах острого костномозгового воспаления или рядом с ним, а в 6 (17%) — рядом или в пределах зоны хронического воспаления. Только в одном позвонке синдесмофит был обнаружен в пределах комбинированного очага воспаления, т. е. участка, в котором одновременно выявлено острое и хроническое воспаление (пациент № 6, L1 позвонок). Интересно также отметить, что в 8 позвонках (пациент № 2 — L1; пациент № 3 — L2 и L4 и др.) признаки воспаления наблюдались только при МРТ при отсутствии формирующихся синдесмофитов и, наоборот, в 10 позвонках синдесмофиты формировались без признаков поражения по данным МРТ.

Нередко в одном и том же позвонке фиксировались два противоположных процесса — активное воспаление, подразумевающее резорбцию кости, и костная пролиферация.

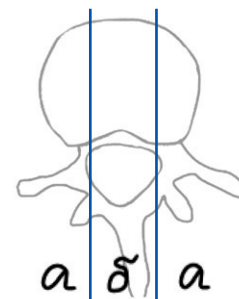


Рис. 2. Схематическое разделение позвонка на латеральную (а) и центральную (б) части

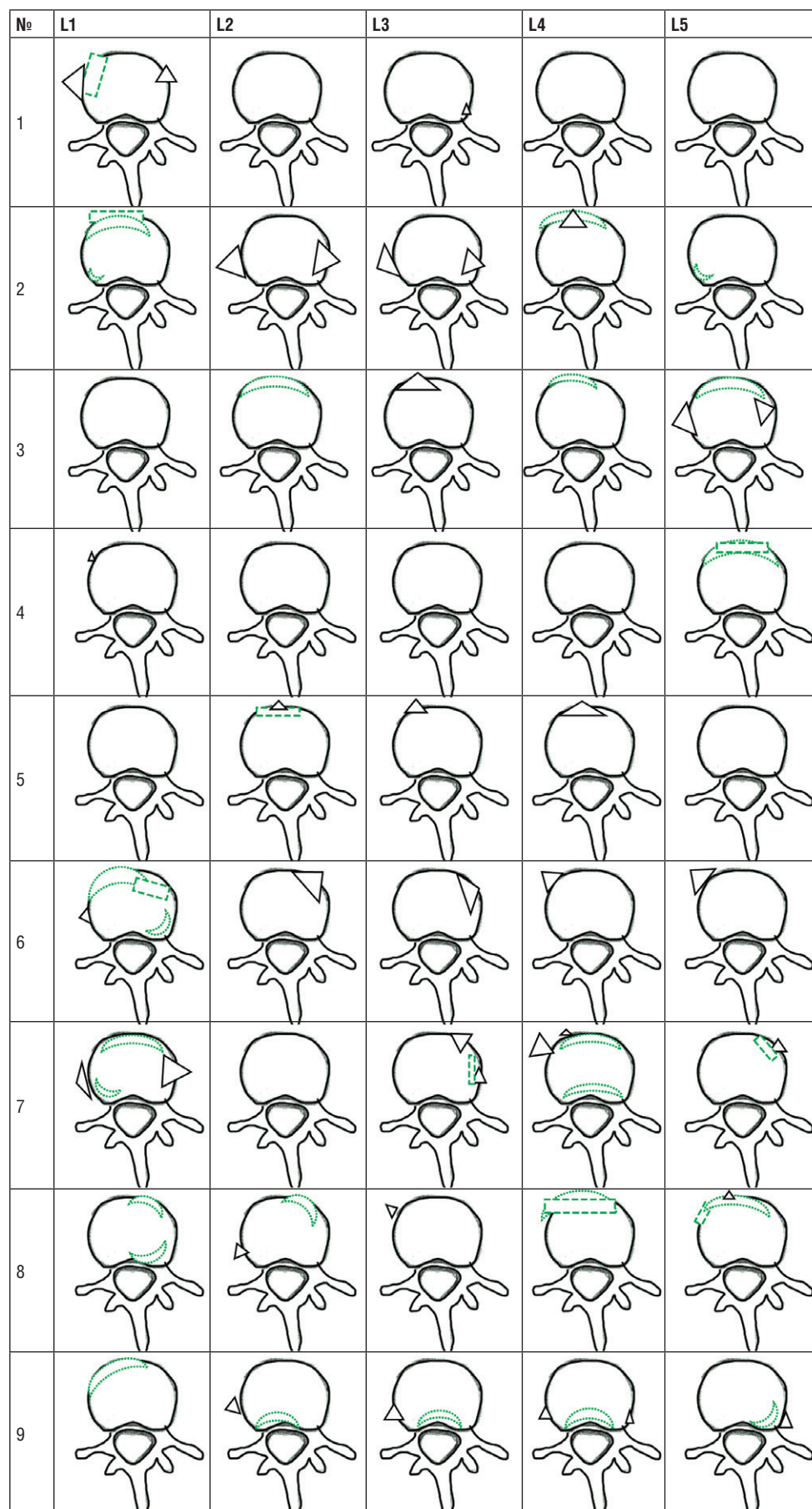


Рис. 3. Сопоставление данных магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (— жирная дегенерация по МРТ; — активное воспаление (остеит) по МРТ; △ — рост синдесмофитов по данным КТ)

Таблица 1. Связь роста синдесмофитов по данным компьютерной томографии с клиническими параметрами (коэффициент корреляции)

Переменные	Синдесмофиты по данным КТ
Спондилит по данным МРТ	активный –0,531
	хронический 0,684*
Возраст	–0,334
Длительность заболевания	–0,100
HLA-B27	–0,273
BASDAI	–0,343
ASDAS	–0,309
BASFI	0,067
СРБ	–0,133
СОЭ	–0,309

Примечание: КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; * – $p < 0,5$

Проведенный корреляционный анализ между числом синдесмофитов и другими клиническими переменными (табл. 1), возможно, вследствие малочисленности данных, показал определенную прямую взаимосвязь только с очагами хронического воспаления, а статистически значимой связи с такими параметрами, как активный спондилит, возраст, длительность АС, HLA-B27, индексы активности заболевания, функциональных ограничений, острофазовые показатели, не было (табл. 1).

Обсуждение

Исследование было направлено на выяснение возможности совместного анализа данных МРТ и КТ позвоночника у больных АС. Определенная сложность возникла в связи с различиями в используемых проекциях, т. к. при КТ можно получить качественные аксиальные срезы, в то время как при МРТ это довольно сложно. Поэтому МРТ изображения, визуализируемые на коронарных срезах, приходилось переводить на аксиальную плоскость для проведения последующего сопоставления с КТ. Полученные в ходе проведенного преобразования результаты показали, что данный метод позволяет в целом корректно локализовать обнаруженные при МРТ повреждения позвонка на схематической поверхности позвонка и сопоставлять их с изменениями, наблюдавшимися при КТ, но из-за шага между срезами, равного 4 мм, точные размеры выявленного при МРТ повреждения определить сложно.

Прямая причинно-следственная связь между очагами воспаления, особенно хронического, обнаруженными при МРТ позвоночника, и ростом синдесмофитов в настоящее время считается бесспорной. В то же время практически всегда упоминается, что патологическая костная пролиферация при АС нередко развивается в местах, где ранее при МРТ воспалительные повреждения не обнаруживались. В нашем исследовании было показано, что примерно в 70% случаев синдесмофиты не имели никакой связи

с очагами острого или хронического воспаления. В определенной степени это было ожидаемо, т. к., по последним представлениям, воспаление и костная пролиферация должны следовать друг за другом и при одномоментном исследовании встречаться раздельно.

Интересным является факт обнаружения относительно тесной связи очагов хронического воспаления с синдесмофитами ($r=0,68$), т. е. чем больше очагов хронического воспаления, тем больше очагов патологической костной пролиферации. В то же время связь с остеоитом была отрицательной (хотя и статистически не значимой). Возможно, в этом случае большое значение имеет одномоментный метод исследования, который не позволяет выявить динамическую смену острого воспаления на хроническое и дальнейший переход к костной пролиферации. Для этого необходимо проведение проспективного исследования.

Задачей данной работы не являлось уточнение взаимосвязи между воспалением и образованием синдесмофитов. Несмотря на ряд ограничений дизайна (небольшое число пациентов и одномоментный характер исследования), полученные результаты позволяют сформулировать некоторые предварительные предположения. Во-первых, если синдесмофиты образуются в местах предшествующего воспаления, то должны выявляться следы этого воспаления, хотя бы хронического, в местах развившейся костной пролиферации. Но в большинстве случаев мы этого не наблюдали. Во-вторых, вызывает большой интерес одновременное сочетание острого воспаления и роста синдесмофита. При этом воспаление вызывает повреждение тканей, а формирование синдесмофитов это пролиферация, т. е. процесс, сопровождающийся размножением клеток и трансформацией одних клеточных форм в другие. То есть на относительно небольшом участке позвонка протекает одновременно два практически противоположных биологических процесса, что объяснить непросто. Хотя нельзя исключить и предположение, что гиперинтенсивный сигнал, обнаруживаемый в режиме жироподавления при МРТ, указывает не на воспаление, а на наличие какого-то другого процесса (например, шум от рядом расположенных структур).

Таким образом, предварительные данные показывают, что предложенный метод сопоставления повреждений, выявляемых при МРТ и КТ у больных АС, позволяет на разнонаправленных срезах совместно изучать локализацию изменений позвоночника, обнаруженных при МРТ и КТ у больных АС. Первые результаты продемонстрировали, что в большинстве случаев локализация формирующихся синдесмофитов не совпадает с обнаруженными при МРТ очагами воспаления, как острого, так и хронического. В связи с этим теория трехэтапного формирования синдесмофита (воспаление → репарация → образование новой кости) требует более детального исследования в динамике. Обращает на себя внимание взаимосвязь между синдесмофитами и жировой перестройкой костной ткани. В то же время рост значительной части синдесмофитов происходил на участках, не имевших следов ранее перенесенного воспаления. Можно предположить, что в момент обследования мы не смогли зафиксировать воспаление, которое присутствовало в прошлом в этих областях ввиду большого шага между срезами либо вследствие его успешного подавления на фоне проводимой терапии.

Изучение точной локализации воспаления по данным МРТ с формированием новой костной ткани,

обнаруживаемой при КТ, особенно в динамике, позволит уточнить механизмы патогенеза костной пролиферации, что будет способствовать подбору методов персонализированного лечения.

Исследование проводилось в рамках фундаментальной научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (рег. № 1021051503111-9 РК 122040400031-5).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.).]
2. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):175–181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175–181 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
3. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: Implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):649–656. doi: 10.1002/art.23260
4. Appel H, Sieper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):356–363. doi: 10.1007/s11926-008-0058-x
5. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):93–102. doi: 10.1002/art.24132
6. Van der Heijde D, Machado P, Braun J, Hermann KG, Baraliakos X, Hsu B, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: A multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):369–373. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200208
7. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2215–2225. doi: 10.1002/art.30393
8. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: Evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):23–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200859
9. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388–1398. doi: 10.1002/art.33465
10. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: Results from the GERMAN SPONDYLOARTHRITIS INCEPTION Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2114–2118. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209209
11. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1455–1461. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178
12. Tan S, Dasgupta A, Yao J, Flynn JA, Yao L, Ward MM. Spatial distribution of syndesmophytes along the vertebral rim in ankylosing spondylitis: Preferential involvement of the posterolateral rim. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1951–1957. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208802
13. 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
14. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344–350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344–350. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
15. Baraliakos X, Østergaard M, Lambert RG, Eshed I, Machado PM, Pedersen SJ, et al. MRI lesions of the spine in patients with axial spondyloarthritis: An update of lesion definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(9):1243–1251. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222081

Курбанмагомедов М.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8764-9202>

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

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

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

Красненко С.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4505-0162>

Димитрева А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

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

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

Факторы, связанные с развитием посттравматической боли у пациентов с риском посттравматического остеоартрита

А.А. Бялик, А.Е. Каратеев, М.А. Макаров, В.А. Нестеренко, В.Е. Бялик

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

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

Контакты: Бялик Анастасия Андреевна,
nas36839729@yandex.ru
Contacts: Anastasia Bialik,
nas36839729@yandex.ru

Поступила 01.07.2024
Принята 20.07.2024

Цель исследования — выявить факторы, связанные с развитием хронической посттравматической боли (ХПТБ) у пациентов с травмой коленного сустава (КС).

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 136 пациентов (51,5% женщин, возраст $38,7 \pm 12,4$ года), перенесших травму КС с повреждением передней крестообразной связки (ПКС) и/или менисков. Критерием включения являлось наличие боли в КС ≥ 4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ 0–10) в течение не менее 1 месяца после травмы. Оперативное вмешательство (пластика ПКС, шов мениска, резекция мениска, комбинированные операции) непосредственно после травмы проводилось 48,5% пациентов. Оценивалась частота развития ХПТБ (сохранение боли при движении ≥ 4 по ЧРШ через 3 и 6 мес. наблюдения) и факторы, взаимосвязанные с развитием ХПТБ. Всем пациентам было рекомендовано использовать ортезы КС, занятия лечебной физкультурой и прием нестероидных противовоспалительных препаратов в режиме «по требованию».

Результаты. ХПТБ была зафиксирована через 3 мес. у 33,1%, через 6 мес. — у 32,4% пациентов. Оперативное лечение не влияло на развитие ХПТБ: отношение шансов (ОШ) — 1,241, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,775–1,986 ($p=0,474$). Риск ХПТБ через 6 мес. был статистически значимо выше у женщин, лиц с высоким индексом массы тела (≥ 30 кг/м²), исходно сильной болью (≥ 7 по ЧРШ), при наличии исходно признаков депрессии и тревоги (оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) ≥ 8) и высоковероятной центральной сенситизации (оценка по Опроснику центральной сенситизации (CSI, Central Sensitisation Inventory) ≥ 40): ОШ=2,152, 95% ДИ: 1,383–3,348 ($p=0,002$); ОШ=1,243, 95% ДИ: 1,054–1,465 ($p=0,05$); ОШ=3,567, 95% ДИ: 1,717–5,708 ($p=0,001$); ОШ=2,330, 95% ДИ: 1,070–5,726 ($p=0,0044$); ОШ=2,446, 95% ДИ: 1,220–4,905 ($p=0,016$); ОШ=2,584, 95% ДИ: 1,101–8,133 ($p=0,043$) соответственно.

Ключевые слова: хроническая посттравматическая боль, посттравматический остеоартрит, факторы риска, депрессия, тревога, центральная сенситизация, катастрофизация

Для цитирования: Бялик АА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Нестеренко ВА, Бялик ВЕ. Факторы, связанные с развитием посттравматической боли у пациентов с риском посттравматического остеоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):425–430.

FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF POST-TRAUMATIC PAIN IN PATIENTS AT RISK OF POST-TRAUMATIC OSTEOARTHRITIS

Anastasia A. Bialik, Andrey E. Karateev, Maxim A. Makarov, Vadim A. Nesterenko, Valerii E. Bialik

The aim of the study — to identify the factors associated with the development of chronic post-traumatic pain (CPTP) in patients with knee joint (KJ) injury.

Materials and methods. The study group consisted of 136 patients (51.5% women, age 38.7 ± 12.4 years) who suffered a KJ injury with damage to the anterior cruciate ligament and/or menisci. The inclusion criterion was the presence of pain in KJ ≥ 4 on a numerical rating scale (NRS 0–10) for at least 1 month after injury. Surgical intervention (plastic surgery of the anterior cruciate ligament, meniscus suture, meniscus resection, combined operations) was performed immediately after injury in 48.5% of patients. The incidence of CPTP was assessed (persistence of pain during movement ≥ 4 on NRS after 3 and 6 months of follow-up) and factors related to the development of CPTP. All patients were recommended to use orthoses of KJ, physical therapy and taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the “on-demand” mode.

Results. CPTP was detected after 3 months in 33.1%, and after 6 months in 32.4% of patients. Surgical treatment did not affect the development of CPTP: odds ratio (OR) — 1.241, 95% confidence interval (95% CI): 0.775–1.986 ($p=0.474$). The risk of CPTP after 6 months was statistically significantly higher in women, persons with a high body mass index (≥ 30 kg/m²), initially severe pain (≥ 7 on NRS), in the presence of initial signs of depression and anxiety (HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ≥ 8) and highly probable central sensitization (CSI (Central Sensitization Inventory) ≥ 40): OR=2,152, 95% CI: 1,383–3,348 ($p=0,002$); OR=1,243, 95% CI: 1,054–1,465 ($p=0,05$); OR=3,567, 95% CI: 1,717–5,708 ($p=0,001$); OR=2,330, 95% CI: 1,070–5,726 ($p=0,0044$); OR=2,446, 95% CI: 1,220–4,905 ($p=0,016$); OR=2,584, 95% CI: 1,101–8,133 ($p=0,043$), respectively.

Key words: chronic post-traumatic pain, post-traumatic osteoarthritis, risk factors, depression, anxiety, central sensitization, catastrophization

For citation: Bialik AA, Karateev AE, Makarov MA, Nesterenko VA, Bialik VE. Factors associated with the development of post-traumatic pain in patients at risk of post-traumatic osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):425–430 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-425-430

Согласно определению Международного общества по изучению боли (IASP, International Association for the Study of Pain), хроническая посттравматическая боль (ХПТБ) — синдром,

характеризующийся умеренными или выраженными болевыми ощущениями в области перенесенного повреждения, которые персистируют на протяжении не менее 3 мес.

после травмы, т. е. в течение периода, превышающего обычный промежуток времени, необходимый для репарации и функционального восстановления [1]. Данная патология весьма распространена: по результатам ряда исследований, ХПТБ наблюдается с частотой от 10 до 50% после травмы коленного сустава (КС), при которой происходят внутрисуставные переломы, повреждение передней крестообразной связки (ПКС) и/или разрыв менисков [2–6].

ХПТБ существенно ухудшает общее состояние пациентов, снижает трудоспособность и качество жизни, а также требует серьезных затрат на лечение и реабилитацию [2–6]. Кроме этого, ХПТБ может свидетельствовать о развитии посттравматического остеоартрита (ПТОА) – быстро прогрессирующего фенотипа данного заболевания, исходом которого являются тяжелая функциональная недостаточность и необходимость в ортопедической коррекции, наиболее часто – в тотальном эндопротезировании (ТЭ) вовлеченного сустава [7–9]. Причина взаимосвязи ХПТБ и ранних стадий ПТОА заключается в общности патогенетических механизмов. В развитии обеих патологий ключевую роль играют процессы воспаления (хронический синовит, остеит, тендинит), определяющие как активацию периферических болевых рецепторов, так и разрушение высокодифференцированных клеток сустава с последующим развитием дегенеративных изменений – фиброза, неоангиогенеза и гетеротопической оссификации [2, 8, 9].

Принципиально важно, что, в отличие от «обычного» остеоартрита (ОА) крупных суставов, который традиционно считается заболеванием лиц старших возрастных групп, ХПТБ и ПТОА могут возникать у пациентов молодого или относительно молодого возраста (до 40 лет), т. е. поражать наиболее социально активную группу населения. Это определяет значимость ранней диагностики и активной терапии ХПТБ, а также проведения комплексных мер для профилактики развития ПТОА, клинические и рентгенологические признаки которого обычно проявляются через 5–10 лет после травмы [10].

В связи с этим большой интерес представляет выделение факторов, влияющих на развитие ХПТБ. Знание предикторов данной патологии даст возможность выделить целевые группы пациентов, перенесших травму, которые нуждаются в активной профилактической терапии, реабилитации и длительном наблюдении, позволяющем своевременно скорректировать лечение. Кроме этого, как было отмечено выше, эффективный контроль ХПТБ может помочь замедлить или предотвратить развитие ПТОА.

Следует отметить, что до настоящего времени в нашей стране практически не проводились исследования в этом направлении. В доступной русскоязычной литературе нам не удалось найти оригинальных работ, посвященных выделению факторов риска хронической боли у пациентов после травм и с ранними стадиями ПТОА.

Цель исследования – выявить факторы, связанные с развитием хронической посттравматической боли, у пациентов с травмой коленного сустава.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 136 пациентов, соответствующих следующим критериям включения:

- 1. Возраст от 18 до 50 лет.
- 2. Травматическое повреждение КС, из-за которого пациент был вынужден обратиться за медицинской помощью.

- 3. Травма мягкотканых элементов КС, подтвержденная результатами магнитно-резонансной томографии.
- 4. Наличие умеренных или выраженных болевых ощущений в области КС (>4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10, где 0 – отсутствие боли, 10 – невыносимая боль) в течение ≥1 мес. от времени травмы.

- 5. Информированное согласие пациента.

Критериями исключения были: зафиксированный (клинически и рентгенологически) перелом костных структур области КС; наличие достоверных признаков ревматического заболевания (в т. ч. диагностированного ранее ОА и фибромиалгии); серьезные нарушения функции скелетно-мышечной системы и коморбидная патология, ограничивающие возможность регулярных визитов, требуемых протоколом исследования.

В исследуемую группу входили в основном лица молодого возраста (примерно равное число лиц женского и мужского пола) с травмами ПКС, менисков или их сочетанием, с умеренной или выраженной болью в КС, почти половине из которых потребовалось ортопедическое вмешательство (табл. 1).

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов (n=136)

Параметры	Значения
Пол: ж/м (%)	51,5/48,5
Возраст (лет), М±σ	38,7±12,4
Индекс массы тела (кг/м²), М±σ	26,6±4,9
Повреждение структур КС по данным МРТ (%)	ПКС – 0,4
	Мениск – 22,1
	Комбинированное повреждение ПКС + мениск – 21,4
	ПКС + другое повреждение (тендиниты, кисты, растяжение связок и т. д.) – 16,1
Оперативное вмешательство: пластика ПКС, шов мениска, резекция мениска, комбинированные операции (%)	48,5
Боль при нагрузке, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [4,0; 7,0]
Боли в покое, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 3,5]
Боль в ночное время, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,5; 7,0]
KOOS общий, М±σ	49,9±16,6
KOOS симптомы, М±σ	59,2±20,8
KOOS боль, М±σ	58,9±17,2
KOOS активность, М±σ	66,8±19,2
KOOS спорт, М±σ	32,0±19,5
KOOS качество жизни, М±σ	40,9±20,1
PainDETECT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [4,0; 11,0]
HADS депрессия, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 7,0]
HADS тревога, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3,0; 8,0]
CSI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,0 [15,0; 34,0]
FIRST, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [1,0; 2,0]
FACIT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,0 [6,0; 19,5]

Примечание: КС – коленный сустав; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПКС – передняя крестообразная связка; KOOS – Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); CSI – Опросник центральной сенситизации (Central Sensitisation Inventory); FIRST – Fibromyalgia Rapid Screening Tool; FACIT – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Анализ клинических проявлений выполнялся во время первого визита, затем через 3 и 6 мес. по следующим показателям: выраженность болевых ощущений при движении, в состоянии покоя и в ночное время по ЧРШ; функциональные нарушения по ЧРШ (0 – проблемы отсутствуют, 10 – полное/практически полное ограничение движений КС); интенсивность симптомов и нарушения функции по шкале KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; части – «симптомы», «боль», «повседневная активность», «спорт», «качество жизни», «общий»); признаки симптомов невропатической боли по опроснику PainDETECT; нарушения психоэмоциональной сферы по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale); признаки центральной сенситизации (ЦС) по Опроснику центральной сенситизации (CSI, Central Sensitization Inventory); признаки катастрофизации боли по опроснику PCS (Pain Catastrophizing Scale); симптомы фибромиалгии по опроснику FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool); усталость/утомляемость по опроснику FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy).

Всем участникам исследования рекомендовалось применение наколенников, регулярное выполнение физических упражнений и использование нестероидных противовоспалительных препаратов системно и/или локально (в виде мазей и гелей) при появлении боли.

Наличие ХПТБ определялось на втором визите, через 3 мес. после начала наблюдения. Критерием ХПТБ являлась умеренно выраженная/выраженная боль в КС при нагрузке или в покое (>4 по ЧРШ), которая сохранялась большую часть дней за соответствующие 3 мес.

Математический анализ результатов в ходе настоящего исследования проводился при помощи стандартного статистического пакета – программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Количественные значения были представлены как средние с соответствующим стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения в группе – в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены абсолютными значениями и соответствующими процентами (относительными частотами). При анализе данных применяли следующие статистические тесты: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t -критерий Стьюдента, при сравнении количественных значений – тест Уилкоксона (χ^2 для связанных выборок, критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Для оценки влияния различных факторов на результат терапии применялся расчет отношения шансов (ОШ) с соответствующим 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование проводилось с соблюдением положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в настоящей работе. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол заседания № 23 от 23.11.2022).

Результаты

Через 3 мес. наблюдения число пациентов с ХПТБ составило 45 (33,1%), через 6 мес. – 44 (32,4%) человека. Пациенты с ХПТБ в сравнении с пациентами без ХПТБ к 6 мес. наблюдения имели статистически значимо более высокую

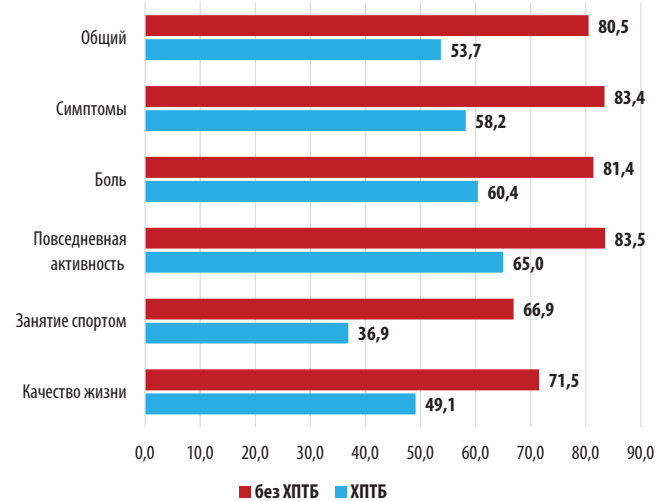


Рис. 1. Выраженность поражения коленного сустава по индексу KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) у больных с и без хронической посттравматической боли (ХПТБ): 6 месяцев наблюдения

интенсивность боли при движении, в покое и ночью, а также нарушение функции (по ЧРШ): $5,231 \pm 1,478$ против $0,906 \pm 0,838$ ($p = 0,000$); $2,500 \pm 0,801$ против $0,748 \pm 0,453$ ($p = 0,001$); $2,00 \pm 1,766$ против $0,505 \pm 0,226$ ($p = 0,000$); $4,231 \pm 1,235$ против $1,849 \pm 1,621$ ($p = 0,0246$) соответственно. Аналогично было выявлено статистически значимое различие по всем значениям KOOS (рис. 1).

Мы провели анализ влияния ряда демографических и клинических факторов, отмеченных при первом визите, на развитие ХПТБ к 6-му месяцу наблюдения. Риск развития данной патологии оказался статистически значимо выше у пациентов женского пола с высоким индексом массы тела (ИМТ; ≥ 30 кг/м²), исходно сильной болью (≥ 7 по ЧРШ), при наличии как минимум умеренно выраженных психоэмоциональных нарушений (депрессия и тревога) и высоковероятной ЦС. Проведение хирургической операции в ближайшие сроки после травмы не оказывало статистически значимого влияния на развитие ХПТБ (табл. 2).

Таблица 2. Влияние ряда исходных факторов на развитие хронической посттравматической боли к 6-му месяцу наблюдения

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Женский пол	2,152 (1,383–3,348)	0,002
ИМТ, кг/м ²	1,243 (1,054–1,465)	0,05
Выраженная боль (ЧРШ ≥ 7)	3,567 (1,717–5,708)	0,001
PainDETECT >12	2,038 (0,778–5,708)	0,194
CSI ≥ 40	2,584 (1,101–8,133)	0,043
FiRST ≥ 5	1,120 (0,893–1,381)	0,323
HADS депрессия ≥ 8	2,330 (1,070–5,726)	0,0044
HADS тревога ≥ 8	2,446 (1,220–4,905)	0,016
FACIT <20	1,019 (0,831–1,250)	0,978
Прием НПВП	1,165 (0,875–1,550)	0,437
Хирургическое лечение	1,241 (0,775–1,986)	0,474

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; CSI – Опросник центральной сенситизации (Central Sensitisation Inventory); FiRST – Fibromyalgia Rapid Screening Tool; HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); FACIT – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Обсуждение

Согласно полученным данным, ХПТБ отмечает примерно у 1/3 пациентов, перенесших травму КС. При этом если признаки данного синдрома отмечались через 3 мес. после травмы, то они сохранялись и при более длительном наблюдении (6 мес.). Конечно, высокая частота ХПТБ может определяться основным критерием отбора участников настоящего исследования. В наблюдения включались лишь те лица, у которых через месяц после повреждения КС сохранялась умеренно выраженная/выраженная боль, что и стало причиной обращения за медицинской помощью. С другой стороны, наши данные не противоречат результатам других исследователей, изучавших данный вопрос. Так, L.S. Lohmander и соавт. [11] в когортном наблюдении 121 молодого спортсмена (средний возраст 26 лет), перенесших травму ПКС, показали отсутствие удовлетворенности своим состоянием (PASS—) 1/3 обследованных лиц. В работе S.J.A. van der Graaff и соавт. [12], среди 82 пациентов с травмой ПКС и отсроченной операцией у 29 (35,4%) уровень боли через 3–6 мес. после травмы составлял >3 баллов по ЧРШ. Весьма показательны данные С.А. Anthony и соавт. [13], которые проанализировали потребность в опиоидных анальгетиках у 4946 пациентов, перенесших травму КС и нуждавшихся в реконструкции ПКС. За 3 мес. до операции 35% обследованных лиц были вынуждены регулярно использовать опиоиды, т. е. испытывали выраженную боль.

Согласно полученным нами данным, оперативное лечение не снижало риск развития ХПТБ. Это также соответствует данным зарубежных авторов, в частности, приведенных в исследованиях L.S. Lohmander и соавт. и S.J.A. van der Graaff и соавт. [11, 12]. В качестве примера здесь можно привести результаты недавно опубликованного исследования N. Assink и соавт. [14]. Проведенный этими учеными анализ исходов лечения у 2241 пациента, перенесших травму КС, показал, что оперативное лечение в сравнении с консервативным не приводило к статистически значимому снижению боли и улучшения функции. При этом повторные вмешательства потребовались 36% пациентов, прооперированных ранее, в сравнении с 6% пациентов, получавших после травмы только консервативную терапию ($p < 0,001$). Большой интерес представляет работа R.B. Frobell и соавт. [15], которые исследовали результаты лечения у 121 молодого пациента (средний возраст 26 лет), перенесших травму ПКС. Половина из них перенесли оперативное лечение, половина — получали консервативную терапию и реабилитацию. Через 5 лет наблюдения динамика показателей KOOS в обеих группах статистически значимо не различалась.

Более того, по данным российских (Арьков В.В. и соавт.) и зарубежных (Mikkelsen С. и соавт.) исследователей [16, 17], травма и последующая хирургическая реконструкция ПКС могут приводить к развитию хронической боли («пателлофemorального болевого синдрома») у 25% пациентов с повреждением КС. В работе В.В. Арькова и соавт. [16] для лечения данного состояния у спортсменов был предложен биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы (Алфлутоп), обладающий противовоспалительным, антикатаболическим и выраженным обезболивающим действием [18, 19]. Применение Алфлутопа позволило существенно уменьшить выраженность симптомов и повысить функциональную способ-

ность спортсменов, испытывавших посттравматическую пателлофemorальную боль. Эффект комбинированной терапии, включавшей курс инъекций Алфлутопа и программу реабилитации, был статистически значимо выше в сравнении с результатами применения только программы реабилитации в отношении как интенсивности болевых ощущений, так и оценки функции КС (шкала Kujala), что отражало лучший уровень восстановления после перенесенной травмы.

Наши данные показывают наличие связи между развитием ХПТБ и женским полом. Более высокий риск развития хронической боли у женщин хорошо известен, что подтверждает, в частности, работа Н. Andreoletti и соавт. [20], представляющая метаанализ 71 исследования, в которых изучались факторы риска постоперационной боли. Одним из главных факторов здесь был женский пол: ОШ для этого показателя составило 1,34. В обзоре, посвященном проблеме хронической боли, S.E.E. Mills и соавт. [21] отмечают, что этот синдром чаще отмечается у женщин, которые обычно представляют более высокую и эмоционально окрашенную оценку болевых ощущений.

Избыточный вес ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) — также известный фактор риска хронической боли. Ожирение связано не только с повышенной нагрузкой на скелетно-мышечную систему, но и с системной воспалительной реакцией, связанной с гиперпродукцией цитокинов, хемокинов и адипокинов клетками жировой ткани, что усиливает активацию болевых рецепторов и влияет на развитие периферической и центральной сенситизации. Связь между избыточным весом (в т. ч. не достигающим до морбидного ожирения) и хронической болью показана в серии исследований и соответствующих метаанализах [22, 23].

С развитием ХПТБ было связано наличие интенсивной исходной боли (≥ 7 по ЧРШ). Этот факт позволяет предположить, что выраженная боль и нарушение функции (которое во многом определяется болевыми ощущениями) указывают на развитие серьезных структурных нарушений, персистенцию воспалительного процесса и дисфункцию ноцицептивной системы. Значение интенсивности исходной боли как фактора риска ХПТБ подтверждает метаанализ 18 исследований ($n=5372$), опубликованный О. Alkassabi и соавт. [24]. Роль данного фактора в развитии послеоперационной боли демонстрирует также метаанализ 15 исследований ($n=416321$), проведенный L. Wu и соавт. [25]. Так, одним из ведущих параметров, определяющих необходимость длительного приема опиоидов для контроля послеоперационной боли, является факт предшествующего приема опиоидов ($\text{ОШ}=1,73$).

Еще одной группой факторов, взаимосвязанной с развитием ХПТБ, оказалось наличие умеренно выраженных депрессии и тревоги, а также высоковероятной ЦС ($\text{CSI} \geq 40$). Значение психоэмоциональных нарушений, ЦС и катастрофизации в развитии хронической боли, в т. ч. в ортопедической практике, демонстрируют многие исследования [26–28]. В частности, недавно была представлена работа S. Heijbel и соавт. [29], которые оценили исходы ТЭ КС у 8745 пациентов. Было показано, что неудовлетворенность операцией была четко взаимосвязана с наличием депрессии или тревоги: до операции относительный риск (ОР) — 1,23 (95% ДИ: 1,09–1,40), после операции ОР=2,65 (95% ДИ: 2,33–3,00). Метаанализ 32 исследований ($n=18792$), выполненный J. Li и соавт. [30] и оценивающий факторы риска послеоперационной боли

у пациентов, перенесших ТЭ КС, показал четкую (strong) роль ЦС и тревоги и умеренную (moderate) – депрессии. Работа U. Olsen и соавт. [31], представляющая метаанализ 29 исследований ($n=10360$) при ТЭ КС, показала хорошую корреляцию между развитием послеоперационной боли (через 12 мес.) и катастрофизацией: $r=0,36$ (95% ДИ: 0,24–0,47; $p<0,000$). Популяционное исследование хронической боли, проведенное в Индии и Непале J.L. Walters и соавт. [32], показало статистически значимое влияние элементов ЦС (в частности, наличия распространенной боли) на развитие хронической боли после травматизации.

Влияние психоэмоциональных нарушений, ЦС и катастрофизации на развитие ХПТБ связано со снижением болевого порога, гипералгезией и усилением болевой афферентации, а также с развитием нейропластических изменений и дисфункции ноцицептивной системы, определяющих избыточную и эмоционально окрашенную реакцию на боль [33, 34].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic post-surgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019;160(1):45–52. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001413
- Черникова АА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Бялик ВЕ, и др. Факторы, определяющие развитие посттравматической боли и посттравматического остеоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):377–384. [Chernikova AA, Karateev AE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Bialik VE, et al. Factors determining the development of post-traumatic pain and post-traumatic osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):377–384 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-377-384
- Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородний НВ, Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):69–77. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodnii NV, Amirdzhanova VN, Pogozheva EL, Filatova ES, et al. Control of pain in the early post-traumatic period in the outpatient practice. Results of the multi-center observational study RAPTOR (Rational Analgesia PostTraumatic: an Observational Research). *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):69–77 (In Russ.)].
- Price AJ, Jones J, Allum R. Chronic traumatic anterior knee pain. *Injury*. 2000;31(5):373–378. doi: 10.1016/s0020-1383(00)00006-1
- Ventura M, Seabra P, Oliveira J, Sousa P, Quesado M, Sousa H, et al. Meniscal injuries in patients aged 40 years or older: A comparative study between meniscal repair and partial meniscectomy. *Cureus*. 2023;15(1):e33270. doi: 10.7759/cureus.33270
- Vogel R, Zdravkovic V, Badulescu M, Puskás GJ, Jost B. Comparing major joint injuries, interventions and late sequelae in elite male handball players with an age-matched control group. *Sportverletz Sportschaden*. 2021;35(3):136–141. doi: 10.1055/a-1143-7559
- Whittaker JL, Kalsoum R, Bilzon J, Conaghan PG, Crossley K, Dodge GR, et al. Toward designing human intervention studies to prevent osteoarthritis after knee injury: A report from an interdisciplinary OARSI 2023 workshop. *Osteoarthritis Cartilage*. 2024;32(2):100449. doi: 10.1016/j.jocarto.2024.100449
- Dilley JE, Bello MA, Roman N, McKinley T, Sankar U. Post-traumatic osteoarthritis: A review of pathogenic mechanisms and novel targets for mitigation. *Bone Rep*. 2023;18:101658. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101658
- Malfait AM. Modelling pain in post-traumatic osteoarthritis of the knee. *Pain*. 2012;153(2):257–258. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.009
- Stiebel M, Miller LE, Block JE. Post-traumatic knee osteoarthritis in the young patient: Therapeutic dilemmas and emerging technologies. *Open Access J Sports Med*. 2014;5:73–79. doi: 10.2147/OAJSM.S61865
- Lohmander LS, Roemer FW, Frobell RB, Roos EM. Treatment for acute anterior cruciate ligament tear in young active adults. *NEJM Evid*. 2023;2(8):EVID02200287. doi: 10.1056/EVID-Doa2200287
- van der Graaff SJA, Meuffels DE, Bierma-Zeinstra SMA, van Es EM, Verhaar JAN, Eggerding V, et al. Why, when, and in which patients nonoperative treatment of anterior cruciate ligament injury fails: An exploratory analysis of the COMPARE trial. *Am J Sports Med*. 2022;50(3):645–651. doi: 10.1177/03635465211068532
- Anthony CA, Westermann RW, Bedard N, Glass N, Bollier M, Hettrich CM, et al. Opioid demand before and after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 2017;45(13):3098–3103. doi: 10.1177/0363546517119226
- Assink N, Vaartjes TP, Kramer CJS, Bosma E, Nijveldt RJ, Ten Brinke JG, et al. What is the patient-reported outcome and complication incidence after operative versus nonoperative treatment of minimally displaced tibial plateau fractures? *Clin Orthop Relat Res*. 2024 May 9. doi: 10.1097/CORR.0000000000003057
- Frobell RB, Roos HP, Roos EM, Roemer FW, Ranstam J, Lohmander LS. Treatment for acute anterior cruciate ligament tear: Five year outcome of randomised trial. *BMJ*. 2013;346:f232. doi: 10.1136/bmj.f232
- Арьков ВВ, Дмитриев АА, Ершов ПЮ. Применение комбинированной инъекционной терапии хондропротекторами для коррекции пателлофemorального болевого синдрома у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава. *Лечащий врач*. 2019;(5):78. [Arkov VV, Dmitriev AA, Ershov PYu, Kuznetsov OV, Milenin ON. Use of combined injection therapy with chondroprotectors for relief of patellofemoral pain syndrome in sportsmen after enteral cross-ligament reconstruction. *Lechaschi vrach*. 2019;(5):78 (In Russ.)].
- Mikkelsen C, Werner S, Eriksson E. Closed kinetic chain alone compared to combined open and closed kinetic chain exercises for quadriceps strengthening after anterior cruciate ligament reconstruction with respect to return to sports: A prospective matched

Таким образом, в ходе настоящего исследования был выявлен ряд факторов, которые могут рассматриваться как возможные предикторы формирования синдрома ХПТБ. Требуется дальнейшие исследования в данном направлении для создания приемлемой для реальной клинической практики прогностической модели ХПТБ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-0009 (номер государственного задания 1021062512064-0). Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

- follow-up study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2000;8(6):337-342. doi: 10.1007/s001670000143
18. Olariu L, Dumitriu B, Buse E, Rosoiu N. The «in vitro» effect of Alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the oostearthicular pathology inflammation. *Analele AOSR.* 2015;4(2):7-18.
 19. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп®): 25 лет в России — исследования и практические выводы. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(7):6-12. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov YeA. The use of small sea fish bioactive concentrate (Alflutop® drug): 25 years in Russia — researches and practical conclusions. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(7):6-12 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-6-12
 20. Andreoletti H, Dereu D, Combescure C, Rehberg B. A systematic review and meta-analysis of three risk factors for chronic postsurgical pain: Age, sex and preoperative pain. *Minerva Anesthesiol.* 2022;88(10):827-841. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16489-8
 21. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e273-e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023
 22. Garcia MM, Corrales P, Huerta MÁ, Czachorowski MJ, López-Miranda V, Medina-Gómez G, et al. Adults with excess weight or obesity, but not with overweight, report greater pain intensities than individuals with normal weight: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1340465. doi: 10.3389/fendo.2024.1340465
 23. Narouze S, Souzdalnitski D. Obesity and chronic pain: Systematic review of prevalence and implications for pain practice. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(2):91-111. doi: 10.1097/AAP.0000000000000218
 24. Alkassabi O, Voogt L, Andrews P, Alhowimel A, Nijs J, Alsobayel H. Risk factors to persistent pain following musculoskeletal injuries: A systematic literature review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):9318. doi: 10.3390/ijerph19159318
 25. Wu L, Li M, Zeng Y, Si H, Liu Y, Yang P, et al. Prevalence and risk factors for prolonged opioid use after total joint arthroplasty: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Arch Orthop Trauma Surg.* 202;141(6):907-915. doi: 10.1007/s00402-020-03486-4
 26. Kurien T, Kerslake RW, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Auer DP, Edwards K, et al. Chronic postoperative pain after total knee arthroplasty: The potential contributions of synovitis, pain sensitization and pain catastrophizing — An explorative study. *Eur J Pain.* 2022;26(9):1979-1989. doi: 10.1002/ejp.2018
 27. Kim MS, Kim JJ, Kang KH, Kim MJ, In Y. Diagnosis of central sensitization and its effects on postoperative outcomes following total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1248. doi: 10.3390/diagnostics12051248
 28. Ayers DC, Yousef M, Zheng H, Yang W, Franklin PD. The prevalence and predictors of patient dissatisfaction 5-years following primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022;37(6):121-128. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.077
 29. Heijbel S, W-Dahl A, E-Naili J, Hedström M. Patient-reported anxiety or depression increased the risk of dissatisfaction despite improvement in pain or function following total knee arthroplasty: A Swedish register-based observational study of 8,745 patients. *J Arthroplasty.* 2024;1:0883-5403(24)00419-4. doi: 10.1016/j.arth.2024.04.071
 30. Li J, Guan T, Zhai Y, Zhang Y. Risk factors of chronic postoperative pain after total knee arthroplasty: A systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2024;19(1):320. doi: 10.1186/s13018-024-04778-w
 31. Olsen U, Lindberg MF, Rose C, Denison E, Gay C, Aamodt A, et al. Factors correlated with pain after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(3):e0283446. doi: 10.1371/journal.pone.0283446
 32. Walters JL, Baxter K, Chapman H, Jackson T, Sethuramachandran A, Couldridge M, et al. Chronic pain and associated factors in India and Nepal: A pilot study of the Vanderbilt Global Pain Survey. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1616-1626. doi: 10.1213/ANE.0000000000002360
 33. Fernández-de-Las-Peñas C, Florencio LL, de-la-Llave-Rincón AI, Ortega-Santiago R, Cigarán-Méndez M, Fuensalida-Novo S, et al. Prognostic factors for postoperative chronic pain after knee or hip replacement in patients with knee or hip osteoarthritis: An Umbrella review. *J Clin Med.* 2023;12(20):6624. doi: 10.3390/jcm12206624
 34. Minhas D. Pain mechanisms for the practicing rheumatologist. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2024;22:101942. doi: 10.1016/j.berh.2024.101942

Бялик А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

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

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

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

Бялик В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Использование олокизумаба при лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита: серия наблюдений

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9
⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian

Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

²Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

³Saint Petersburg State University 199034, Russian Federation, Saint Petersburg,

А.Д. Мешков¹, А.Л. Маслянский^{2,3}, Н.М. Буланов⁴, Е.Е. Филатова⁴, П.И. Новиков⁴, А.В. Наумов¹, О.Н. Ткачева¹

Глюкокортикоиды являются основой терапии гигантоклеточного артериита (ГКА) и ревматической полимиалгии (РПМ), однако долгосрочное их использование сопряжено с рядом хорошо известных побочных эффектов. Несмотря на то, что значительное число пациентов с этими нозологиями требует длительного лечения, подходы к долгосрочной терапии остаются недостаточно разработанными. Роль традиционных базисных противовоспалительных препаратов остается неопределенной в связи с недостаточной эффективностью и неубедительной доказательной базой. Возможным решением данной проблемы является использование генно-инженерных биологических препаратов, в частности влияющих на ось интерлейкина (ИЛ) 6. В данной серии клинических наблюдений представлен опыт использования ингибитора ИЛ-6 олокизумаба при лечении ГКА и РПМ. Полученные данные согласуются с положительным мировым опытом использования препаратов данной группы и демонстрируют как эффективный контроль активности болезней, так и выраженный стероид-сберегающий эффект. Олокизумаб является перспективным препаратом для лечения ГКА и РПМ.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, генно-инженерные биологические препараты, интерлейкин 6, преднизолон, стероид-сберегающая терапия, осложнения терапии глюкокортикоидами, олокизумаб

Для цитирования: Мешков АД, Маслянский АЛ, Буланов НМ, Филатова ЕЕ, Новиков ПИ, Наумов АВ, Ткачева ОН. Использование олокизумаба при лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита: серия наблюдений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):431–434.

EXPERIENCE WITH OLOKIZUMAB IN THE TREATMENT OF POLYMYALGIA RHEUMATICA AND GIANT CELL ARTERITIS: A SERIES OF CASES

Alexey D. Meshkov¹, Alexey L. Maslyansky^{2,3}, Nikolay M. Bulanov⁴, Ekaterina E. Filatova⁴, Pavel I. Novikov⁴, Anton V. Naumov¹, Olga N. Tkacheva¹

Glucocorticoids are the basis for the treatment of giant cell arteritis (GCA) and polymyalgia rheumatica (PMR), however, their long-term use is associated with a number of well-known side effects. Despite the fact that a significant number of patients with these diseases require long-term treatment, approaches to long-term therapy remain insufficiently developed. The role of traditional anti-inflammatory drugs remains uncertain due to insufficient efficacy and inconclusive evidence base. A possible solution of this problem is the use of biological agents, in particular, affecting the interleukin (IL-6) axis. This series of clinical observations presents the experience of using the IL-6 inhibitor olokizumab in the treatment of GCA and PMR. The data obtained are consistent with the positive international experience of using drugs of this group and demonstrate both efficiency of disease activity control and a pronounced steroid-sparing effect. Olokizumab is a promising drug for the treatment of GCA and PMR.

Key words: giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, interleukin 6, prednisolone, olokizumab

For citation: Meshkov AD, Maslyansky AL, Bulanov NM, Filatova EE, Novikov PI, Naumov AV, Tkacheva ON. Experience with olokizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A series of cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):431–434 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-431-434

Введение

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) — иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), особенностью которых является их развитие у лиц пожилого возраста (старше 50 лет) [1, 2]. В настоящее время ГКА и РПМ рассматриваются в рамках единой комплексной, определяемой как «заболевания спектра ГКА-РПМ» [3], что послужило основанием для разработки общих рекомендаций по фармакотерапии,

хотя конкретные подходы к лечению больных с ГКА и РПМ различаются в зависимости от клинко-патогенетических характеристик каждой нозологической формы [4–6]. Глюкокортикоиды (ГК) занимают центральное место в лечении ГКА и РПМ [7], однако более, чем у половины пациентов ГКА и РПМ, получающих монотерапию ГК, в течение 1–2 лет развивается обострение при снижении дозы ГК менее 10 мг/сут. [8, 9]. Новые возможности фармакотерапии ГКА и РПМ (как и других ИВРЗ) связаны с применением генно-инженерных биологических

Universitetskaya
embankment, 7-9
I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University of the Ministry
of Health Care of Russian
Federation (Sechenov
University)
119991, Russian
Federation, Moscow,
Trubetskaya str., 8,
building 2

Контакты: Мешков
Алексей Дмитриевич,
alexeymeshkov@mail.ru
Contacts: Alexey Meshkov,
alexeymeshkov@mail.ru

Поступила 01.03.2024
Принята 05.07.2024

препаратов (ГИБП), блокирующих активность провоспалительных цитокинов [10]. Особое внимание привлекает интерлейкин (ИЛ) 6, который играет важную роль в иммунопатогенезе ГКА, РПМ и других ИВРЗ [11, 12]. В настоящее время моноклональные антитела (мАТ) к рецептору (Р) ИЛ-6 — тоцилизумаб (ТЦЗ) и сарилумаб (САР) — зарегистрированы для лечения ГКА и РПМ и включены в клинические рекомендации для лечения этих заболеваний [13]. Данные, касающиеся результатов применения мАТ к ИЛ-6Р, суммированы в обзоре, опубликованном в текущем номере журнала [14].

В данной публикации обобщен первый опыт применения оригинального отечественного препарата олокизумаба (ОКЗ) (Артлегиа, «Р-Фарм»), представляющего собой мАТ к ИЛ-6 [15], у пациентов с тяжелым течением ГКА и РПМ.

Диагноз у пациентов был установлен в соответствии с классификационными критериями EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2012 г. [16] (для РПМ) и ACR/EULAR 2022 г. [17] (для ГКА). В рамках дифференциальной диагностики проводилось расширенное обследование для исключения онкологической патологии, других ревматических заболеваний и инфекций. Все пациенты наблюдались в Российском геронтологическом научно-клиническом центре, были информированы о терапии олокизумабом по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению («off-label»), и подписали информированное согласие на лечение.

Результаты и обсуждение

Данные, касающиеся применения ОКЗ у пациентов с ГКА и РПМ, суммированы в таблице 1.

Пациент № 1: индукция терапии ревматической полимиалгии с использованием олокизумаба

Пациент Б.И.Я., 81 год, длительно наблюдался клиникой по поводу ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Данная госпитализация была связана с выраженными двусторонними болями и скованностью в плечевом и тазовом поясе, шее, пояснице, высокой лабораторной активностью (С-реактивный белок (СРБ) — 39,6 мг/л), что послужило основанием для постановки диагноза РПМ. Имели место многочисленные факторы риска осложнений терапии ГК, включая острые язвы антрального отдела желудка в стадии неполного рубцевания, сахарный диабет 2-го типа, постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда от 2021 г.), аорто-коронарное шунтирование (2016 г.), фибрилляция и трепетание предсердий. Была назначена низкая

доза преднизолона (7,5 мг/сут.) ОКЗ. Первые 2 инъекции ОКЗ были выполнены подкожно с интервалом 7 дней, на фоне которого отмечены нормализация СРБ (за 4 дня) и устойчивое клиническое улучшение (1–2 нед.). В последующем лечение ОКЗ (64 мг, подкожно, каждые 2 нед.), а затем каждые 4 нед. (через 3 мес.). Через 6 мес. терапии пациент самостоятельно отменил ОКЗ, а к ноябрю 2023 г. — терапию ГК. В настоящее время достигнуто состояние ремиссии.

Пациенты № 2 и № 3: стероид-сберегающий эффект олокизумаба на поздних стадиях лечения

Пациентки (возраст 81 и 83 года) более 10 лет наблюдались с диагнозом ГКА с РПМ. В дебюте заболевания доминировали проявления ГКА, в последующем болезнь проявлялась уже преимущественно как РПМ, «краниальной» симптоматики не было. В течение многих лет получали терапию низкими дозами ГК, приведшую к развитию множества осложнений, включая сахарный диабет, стероидное поражение кожи, остеопороз с компрессионными переломами позвонков, медикаментозный синдром Кушинга, а также распространенный атеросклероз. Отмечалась низкая лабораторная активность воспаления (минимальное увеличение концентрации СРБ, боли в плечевом и тазовом поясе, уменьшающиеся при увеличении дозы ГК). На фоне лечения ОКЗ (7–8 мес.) отмечена полная нормализация СРБ (у одной пациентки), уменьшение болей, дозы ГК (с 5 до 2,5 мг/сут. в пересчете на преднизолон у первой пациентки и с 5 до 3,75 мг/сут. — у второй).

Пациентка № 4: лечение обострения ревматической полимиалгии без глюкокортикоидов с использованием олокизумаба

У пациентки У.И.К., 59 лет, имели место выраженные боли и скованности в плечевом поясе, повышение острофазовых показателей крови, был диагностирован РПМ, назначен метилпреднизолон (12 мг/сут.) с полным эффектом и последующим снижением до полной отмены к декабрю 2022 г., на фоне чего развилось обострение, потребовавшее возобновления терапии метилпреднизолоном в дозе 6 мг/сут. с клинико-лабораторным эффектом и последующей постепенной отменой терапии к декабрю 2023 г. В январе 2024 г. развилось очередное обострение РПМ в виде скованности и болей в плечевом и тазовом поясе, повышения СРБ до 2,5 норм. Назначен ОКЗ в дозе 64 мг каждые 2 нед. подкожно, на фоне которого через 1 мес. терапии отмечено уменьшение боли и потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах, нормализация СРБ и скорости оседания эритроцитов; через 2 мес. лабораторные

Таблица 1. Характеристика пациентов

№ пациента	Ф.И.О.	Возраст, лет	Диагноз	Соответствие критериям, баллы	Длительность, лет	Режим введения ОКЗ	Продолжительность терапии ОКЗ, мес.	Особенности клинической картины	Стартовая доза ГК (ПЗ), мг/сут.	Доза ГК в результате лечения, мг/сут.	ВАШ боли до лечения (мм)	ВАШ боли в результате лечения (мм)	СРБ до лечения, мг/л	СРБ в результате лечения, мг/л
1	Б.И.Я.	81	РПМ	6/6 (>4)	0	к2н – к4н	6	Высокая коморбидность	7,5	0	80	0	39,6	2,31
2	Ж.Е.А.	81	ГКА + РПМ	11/25 (>6, ГКА) 6/6 (>4, РПМ)	11	к2н	7	Высокая коморбидность	5	2,5	80	30	7,83	1,08
3	М.Л.Н.	83	ГКА + РПМ	12/25 (>6, ГКА) 6/6 (>4, РПМ)	13	к2н	8	Высокая коморбидность	5	3,75	100	40	4,55	3,52
4	У.И.К.	59	РПМ	6/6 (>4)	4	к2н	2	Рецидивирующее течение	0	0	60	10	12,18	0,37
5	Г.Н.В.	67	ГКА	16/25 (>6)	0,5	к2н	5	Поражение органа зрения	20	0	Боли не было		33,1	3,11
6	Ц.В.Ф.	75	ГКА + РПМ	18/25 (>6, ГКА) 6/6 (>4, РПМ)	0,5	к2н – к4н	6	Поражение органа зрения	10	0	Боли не было		23,7	0,97

Примечание: РПМ – ревматическая полимиалгия; ГКА – гигантоклеточный артериит; ОКЗ – олокизумаб; к2н – режим введения каждые 2 недели подкожно, к4н – режим введения каждые 4 недели подкожно; ГК – глюкокортикоиды; ПЗ – преднизолон; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; СРБ – С-реактивный белок

показатели сохраняются в норме, в связи с существенным уменьшением боли пациентка перестала принимать обезболивающие препараты; терапия продолжена.

Пациенты № 5 и № 6: контроль лабораторной активности гигантоклеточного артериита

Пациенты – женщина (Г.Н.В.) и мужчина (Ц.В.Ф.) 67 и 75 лет соответственно – заболели ГКА, проявляющимся поражением органа зрения в рамках болезни (ишемическая оптическая нейропатия: транзиторная – у пациента Г.Н.В., с исходом в частичную атрофию зрительного нерва – у пациентки Ц.В.Ф.). Диагноз ГКА был подтвержден при дуплексном сканировании височных артерий. У пациента Ц.В.Ф. в дебюте болезни имели место проявления РПМ. При снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут. (пациент Ц.В.Ф.) и до 20 мг/сут. (пациентка Г.Н.В.) отмечено обострение болезни в виде увеличения концентрации СРБ. Назначение метотрексата (15 мг/нед. у Г.Н.В. и 20 мг/нед. у Ц.В.Ф.) не позволяло снизить активность заболевания. Таким образом, в обоих случаях, хотя и не было получено клинических признаков обострения ГКА и пациенты чувствовали себя удовлетворительно, повышение СРБ определяло высокий риск повторного поражения органа зрения с возможным развитием слепоты. Была начата терапия ОКЗ (64 мг, подкожно, каждые 2 нед.). После первой инъекции отмечена стойкая нормализация СРБ. В течение

5 мес. обоим пациентам удалось постепенно снизить и отменить преднизолон, при этом состояние сохранялось стабильным, не отмечалось обострений, пациенты продолжают монотерапию ОКЗ. У пациента Г.Н.В. на фоне терапии ОКЗ отмечалось развитие умеренной лейкопении, в связи с чем промежуток между введением ОКЗ был увеличен до 1 раза в 4 нед. При этом развития клинических или лабораторных признаков обострения не наблюдалось.

В описанных нами случаях применение ОКЗ позволило достигнуть значимого улучшения течения ГКА и РПМ, существенно снизив потребность пациентов в терапии ГК. Эти данные соответствуют материалам исследований, суммированных в серии обзоров [14], и свидетельствуют о перспективах применения российского препарата ОКЗ [15] для лечения ГКА и РПМ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Buttgereit F, Matteson EL, DeJaco C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA*. 2020;324(10):993–994. doi: 10.1001/jama.2020.10155
- Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Савушкина НМ, Гордеев АВ. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):215–227. [Satybalдыеv A.M., Demidova N.V., Savushkina N.M., Gordeev A.V. Polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):215–227 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-215-227
- Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: State of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):446–459. doi: 10.1038/s41584-023-00976-8
- Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):48–57. doi: 10.1136/ard-2022-223429
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations

- for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
6. Toyoda T, Armitstead Z, Bhide S, Engamba S, Henderson E, Jones C, et al. Treatment of polymyalgia rheumatica: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(1):rkae002. doi: 10.1093/rap/rkae002
 7. Matteson EL, Buttgerit F, Dejaco C, Dasgupta B. Glucocorticoids for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):75–90viii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.009
 8. Mainbourg S, Addario A, Samson M, Puéchal X, François M, Durupt S, et al. Prevalence of giant cell arteritis relapse in patients treated with glucocorticoids: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):838–849. doi: 10.1002/acr.23901
 9. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):19–31. doi: 10.1007/s10067-021-05819-z
 10. Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Treatment approaches and new targets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(3):505–521. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.005
 11. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
 12. Weyand CM, Goronzy JJ. Immunology of giant cell arteritis. *Circ Res*. 2023;132(2):238–250. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322128
 13. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open*. 2022;8(2):e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359
 14. Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ, Оттева ЭН, Бекетова ТВ, Баранов АА. Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262–279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases – from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3): 262–279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
 15. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *Touch Reviews in RMD*. 2023;2(1):17–27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
 16. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):484–492. doi: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2011-200329
 17. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gibbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1647–1653. doi: 10.1136/ARD-2022-223480

Мешков А.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108>
Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>
Буланов Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>
Филатова Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0853-8967>
Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>
Наумов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>
Ткачева О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Особенности течения системного аутоиммунного заболевания, ассоциированного с антителами к Ku-антигену (описание двух клинических случаев)

А.В. Торгашина, А.Н. Хелковская-Сергеева, А.О. Абдыкеримов, А.Р. Хальметова

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: Торгашина Анна Васильевна, anna.torgashina@gmail.com
Contacts: Anna Torgashina, anna.torgashina@gmail.com

Поступила 21.09.2023
Принята 05.07.2024

Антитела к Ku антигену (анти-Ku) — особый тип миозит-ассоциированных антител, характерных для пациентов с перекрестным синдромом системной склеродермии и иммуновоспалительной миопатии, а также встречающихся при других аутоиммунных заболеваниях. Пациенты с данными антителами имеют клинико-лабораторные особенности заболевания. Впервые в отечественной литературе представлены описания двух клинических случаев развития перекрестного синдрома, ассоциированного с анти-Ku. Проанализированы особенности течения заболевания и ответа на различные варианты иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: анти-Ku антитела, перекрестный синдром, системная склеродермия, синдром Шегрена, миозит, интерстициальное поражение легких

Для цитирования: Торгашина АВ, Хелковская-Сергеева АН, Абдыкеримов АО, Хальметова АР. Особенности течения системного аутоиммунного заболевания, ассоциированного с антителами к Ku-антигену (описание двух клинических случаев). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):435–440.

FEATURES OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASE ASSOCIATED WITH ANTI-KU ANTIBODIES (DESCRIPTIONS OF TWO CLINICAL CASES)

Anna V. Torgashina, Anna N. Khelkovskaya-Sergeeva, Askat O. Abdykerimov, Alsu R. Khalmetova

Anti-Ku antibodies are a special type of myositis-associated antibodies that are characteristic of patients with the overlap syndrome of systemic scleroderma and immune-inflammatory myopathy, as well as occurring in other autoimmune diseases. Patients with these antibodies have their own clinical and laboratory features of the disease and can be identified as a separate anti-Ku syndrome.

For the first time in the domestic literature, descriptions of two clinical cases of the development of a cross syndrome associated with anti-Ku antibodies are presented. The features of the course of the disease and the response to various options for immunosuppressive therapy were analyzed.

Key words: anti-Ku antibodies, overlap syndrome, scleroderma, Sjögren's syndrome, myositis, interstitial lung disease

For citation: Torgashina AV, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Abdykerimov AO, Khalmetova AR. Features of systemic autoimmune disease associated with anti-Ku antibodies (descriptions of two clinical cases). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):435–440 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-435-440

Иммуновоспалительные миопатии (идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ)) представляют собой гетерогенную группу системных заболеваний, характеризующихся иммуноопосредованным поражением скелетных мышц и частым вовлечением в патологический процесс других органов и систем (легких, кожи, суставов) при наличии миозит-специфических аутоантител (табл. 1) [1]. Аутоантитела, как правило, присутствуют у 2/3 пациентов с ИВМ. В настоящее время принято выделять миозит-специфические антитела, характерные исключительно для ИВМ (антитела к Mi2, Jo-1 и прочие), а также миозит-ассоциированные антитела, включая антитела к PM/Scl (анти-PM/Scl, U1-рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), Ku-антигену (анти-Ku)), которые выявляются не только при ИВМ, но и при других аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная

волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), болезнь Шегрена (БШ) и ревматоидный артрит (РА) [2].

Таблица 1. Миозит-специфические и миозит-ассоциированные аутоантитела

№	Идиопатические воспалительные миопатии	Аутоантитела к
1	Overlap-миозит	Sm, Ku, Pm/Scl, РНП, Centr, Scl-70, Ro, La, ДНК, AMA-M2
2	Дерматомиозит	Mi-2, NXP, TIF-1γ, SAE, MDA-5.
3	Некротизирующая миопатия	SRP, HMGCR
4	Антисинтетазный синдром	Jo-1, Pl-7, Pl-12, Zo, Ha, Ks.
5	Спорадический миозит с включениями	SNT1A

Анти-Ku представляют собой особую подгруппу митоз-ассоциированных аутоантител, выявляемых у пациентов с ИВМ и с другими аутоиммунными заболеваниями. Анти-Ku обнаруживаются методом иммуноблоттинга, иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноэлектрофореза (ИЭФ) [3]. Количественное определение анти-Ku методами ИФА и ИЭФ в Российской Федерации в настоящее время не применяется.

Анти-Ku впервые упоминаются в 1981 г. японскими авторами, описавшими случай сочетания полимиозита с ССД [4]. Некоторое время анти-Ku считались маркером именно этого перекрестного синдрома. Впоследствии стало ясно, что они обнаруживаются при широком спектре заболеваний соединительной ткани, включая идиопатический фиброз легких, ССД, БШ [5, 6]. Феномен Рейно (ФР), поражение мышц и суставов являются наиболее частыми клиническими проявлениями, ассоциирующимися с анти-Ku. Данные клинические проявления не являются специфическими и наблюдаются также у пациентов с антителами к Jo-1.

При использовании иммуноблоттинга анти-Ku у пациентов с ИВМ выявляются в 2–33% случаев [7, 8]. Частота выявления анти-Ku при заболеваниях соединительной ткани зависит от ряда факторов, включая тип аутоиммунного заболевания, этническую принадлежность и прочие [9]. Например, у пациентов с ИВМ средиземноморского региона частота выявления анти-Ku составляет 12,5%, а в канадской популяции – 23% [10, 11]. Самая высокая частота анти-Ku была зарегистрирована у больных из Японии и афроамериканцев [12–14]. У пациентов с перекрестным синдромом ПМ и ССД она составляла 19% при использовании иммуноблоттинга.

Анти-Ku относятся к числу антинуклеарных антител, поэтому наличие анти-Ku у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями сопровождается позитивностью и по антинуклеарному фактору (АНФ) Нер-2 [15]. Анти-Ku могут быть единственным вариантом аутоантител, обнаруженным у пациента или могут сочетаться с различными другими аутоантителами. Сообщалось о частом выявлении анти-Ku в комбинации с антителами к Sm (анти-Sm), Ro (анти-Ro/SSA) и La (анти-La/SSB) антигенам [16].

Проведенный L. Spielmann и соавт. [17] кластерный анализ позволил выделить две редко пересекающиеся подгруппы пациентов, позитивных по анти-Ku: с антителами к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и с повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК). Первая подгруппа отличается высокой частотой развития цитопений, эритемы в области скул, повышенным риском развития гломерулонефрита и по клиническому проявлению схожа с СКВ, в то время как во второй подгруппе отмечается более высокий риск развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ).

Антиген Ku (Ku70/Ku80) представляет собой ДНК-связывающий белок, который играет фундаментальную роль в репарации двухцепочечной ДНК [18]. Двухцепочечные разрывы, возникающие под влиянием тех или иных патологических воздействий, – самые опасные повреждения ДНК, поскольку они приводят к потере генетической информации и хромосомным перестройкам [19]. Кроме того, рядом с разрывом могут появиться дополнительные повреждения, в результате чего возникает кластерное повреждение, которое невозможно исправить без серьезного ущерба для ДНК [20]. В репарации двухцепочечных разрывов



Рис. 1. Механизм репарации ДНК и образование анти-Ku

участвуют два основных механизма: гомологичная рекомбинация (в активно делящихся клетках, где в качестве матрицы для повторного синтеза участка ДНК используется его копия) и нехомологичное соединение концов (НСК), менее точный, но более универсальный способ. В процессе НСК две молекулы Ku-антигена, подобно двум половинкам магнитной застёжки, сближают двухцепочечные концы ДНК в месте разрыва, удерживают их во время репарации и служат «платформой» для репарации разрывов ДНК другими белками [21]. Вероятно, при выработке анти-Ku нарушаются процессы репарации ДНК, что сопровождается перестройками, которые приводят, в том числе, к развитию тяжелой аутоиммунной патологии (рис. 1) [22].

Анализ данных литературы свидетельствует о недостаточности сведений об этих аутоантителах и о необходимости дальнейшего исследования клинических фенотипов, ассоциированных с ними. В статье мы приводим собственные наблюдения течения заболевания у двух пациентов, позитивных по анти-Ku, анализируем основные клинические проявления и эффективность различных вариантов иммуносупрессивной терапии.

Пациентка Е., 42 года, дебют заболевания 9 лет назад с появления феномена Рейно, полинейропатии кистей и стоп, артрита, проксимальной мышечной слабости и сухого синдрома. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты, за медицинской помощью не обращалась. В связи с постепенным началом заболевания к ревматологу обратилась только через 5 лет. За это время заболевание прогрессировало, развились полиартрит, выраженная проксимальная мышечная слабость с невозможностью поднять голову от подушки, встать на пятки. По результатам иммунологического обследования: АНФ – 1:10240 (норма <1/160) (цитоплазматический тип свечения); ревматоидный фактор (РФ) – 176 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл); анти-дсДНК >200 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл); анти-Ro/SSA (+++); Th/To (+); анти-Ku (+++); КФК – 933 Ед/л (норма 24–190 Ед/л); проба Кумбса (+). При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выраженные изменения не обнаружены. Состояние трактовано в рамках системного заболевания соединительной ткани. Была назначена поликомпонентная иммуносупрессивная терапия с применением пульс-терапии метилпреднизолоном

и циклофосфамидом, преднизолон *per os* в дозе 50 мг/сут. с последующим медленным снижением. Суммарно пациентка получила 9 г циклофосфамида, после чего препарат был отменен, инициирована терапия метотрексатом и гидроксихлорохином. На фоне снижения дозы глюкокортикоидов (ГК), несмотря на прием метотрексата и гидроксихлорохина, заболевание прогрессировало, появилась одышка, язвочки на кончиках пальцев стоп. Сухость во рту усилилась, сформировалась адентия, рецидивировал сиаладенит, появилась сухость в глазах. По данным МСКТ органов грудной клетки через 9 лет от начала заболевания выявлен интерстициальный пневмонит.

Пациентка впервые была госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. По данным клинико-лабораторного обследования подтвержден диагноз перекрестного синдрома: полимозит согласно критериям A. Bohan и J.B. Peter 1975 г. [23] — мышечная слабость, первично-мышечные изменения по данным электромиографии (ЭМГ), повышение уровня КФК до 1562 ед/л; ССД согласно критериям 2013 г. [24] — плотный отек кистей, ФР, капилляроскопические изменения; БШ согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [25] с поражением слюнных желез (рецидивирующие паротиты, стойкий сиаладенит левой околоушной железы, ксеростомия, полная адентия, сиаладенит по результатам биопсии малых слюнных желез), поражением слезных желез (гиполакримия 2-й степени), внежелезистыми проявлениями (ИЗЛ, буллезные изменения легких). Выявлены иммунологические нарушения (анти-Ro/SSA > 200,0 Ед/мл; РФ — 197 Ед/мл; АНФ-Нер2 — 1/2560; гипериммуноглобулинемия: IgG — 25,5 г/л; анти-Ku (+++)), высокая активность заболевания. Учитывая недостаточный эффект от высоких доз ГК (50 мг/сут.), циклофосфамида (суммарно 9000 мг) и принимая во внимание сохраняющуюся воспалительную активность, было принято решение начать лечение ритуксимабом 2000 мг суммарно в сочетании с микофеналата мофетиллом (ММФ) 2000 мг/сут. На фоне терапии в течение 6 месяцев отмечена положительная динамика: уменьшились боль и скованность в суставах, купирован артрит, снизилась лабораторная активность (уровень КФК уменьшился с 1562 до 199 Ед/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — с 88 до 16 мм/ч), дозу ГК удалось снизить до минимальной поддерживающей — 4 мг метилпреднизолона в сутки.

Резюме

У пациентки Е. 42 лет. имеет место сочетание ИВМ, ССД и БШ. Особенностью случая является высокая резистентность к проводимой терапии. Несмотря на лечение высокими дозами ГК (максимально 50 мг/сут.) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклофосфамид, гидроксихлорохин), длительное время сохранялась высокая клинико-лабораторная активность. Только через 6 месяцев после назначения анти-В-клеточной терапии с сохранением деплеции В-клеток в сочетании с ММФ удалось добиться снижения воспалительной активности, нормализации СОЭ, содержания КФК и С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, у пациентки были купированы мышечная слабость и артрит, увеличилась двигательная активность.

Пациентка О., 68 лет, дебют заболевания 6 лет назад с сухого синдрома, появления геморрагической сыпи на коже конечностей, артрита, ФР. К врачам не обращалась, терапию не получала. Ухудшение состояния через 5 лет — развитие левостороннего паротита, высокой воспалительной активности (лейкоцитоз до 13,84 тыс.; СОЭ — 65 мм/ч; СРБ — 768 мг/л (норма до 5 мг/л); общий белок — 104,1 г/л (норма 66–87 г/л); γ -глобулин — 37,9% (норма до 19%); КФК — до 370 Ед/л (норма 24–190 Ед/л); КФК-МВ — 39,2 Ед/л (норма до 25 Ед/л)). При иммунологическом обследовании: IgG — 34,5 г/л (норма 7–16 г/л); С4 — 0,074 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), АНФ-Нер2 — 1/1280; обнаружены анти-Ku (+++); РФ — 8192 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл). Антитела к Scl-70, РНП-70, Jo-1 анти-дс-ДНК, анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, антицентромерные антитела, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду не были выявлены. В это же время развивается ИЗЛ. При МСКТ органов грудной клетки выявлены уплотнения по типу матового стекла, усиление и деформация легочного рисунка по интерстициальному типу в базальных отделах легких. При эхокардиографии обнаружен незначительный выпот в полости перикарда. Капилляроскопия — миопатический тип в сочетании со склеродермическими изменениями.

Согласно международным критериям, установлен диагноз перекрестного синдрома — полимиозит: проксимальная мышечная слабость, повышение уровня КФК, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), первично-мышечные изменения по данным ЭМГ. Выявлены ССД (лимитированная форма), склеродактилия, ФР, ИЗЛ (DLC0c 52%), поражение сердца (миокардит, нарушение ритма сердца — частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия). БШ высокой активности с поражением слюнных желез (сиаладенит по результатам биопсии, ксеростомия III степени), глаз (сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия I–II-й стадии, гиполакримия 2–3-й степени), поражением сосудов (рецидивирующая поликлональная гипергаммаглобулинемическая пурпура). Иммунологические изменения: анти-Ku, позитивность по РФ и АНФ-Нер2.

Проводилась иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом (суммарная доза 7600 мг). Несмотря на массивную иммуносупрессивную терапию, сохранялись геморрагические высыпания на верхних и нижних конечностях, кашель, одышка при физической нагрузке, отрицательная динамика по данным МСКТ органов грудной клетки (рис. 2), стойкое увеличение правой околоушной слюнной железы (рис. 3). В связи с поздним выявлением на наличие лимфопролиферативного заболевания была проведена биопсия увеличенной железы. По результатам морфологического, иммуногистохимического исследования верифицирован хронический сиалоаденит с формированием MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). При лабораторном обследовании обращало на себя внимание повышение СОЭ до 140 мм/ч, уровня общего белка до 90 г/л (норма до 87 г/л), повышение γ -фракции белков до 30%, ЛДГ — до 313 Ед/л, КФК — до 1167 Ед/л (норма до 190 Ед/л), СРБ — до 52 мг/л, РФ — до 1050 МЕ/мл, IgG — до 28 г/л (норма до 17 г/л).

На данном этапе была инициирована терапия ритуксимабом 1000 мг внутривенно (в/в) капельно с предварительным проведением плазмафереза № 3, в/в введением циклофосфамида 800 мг. В дальнейшем терапия

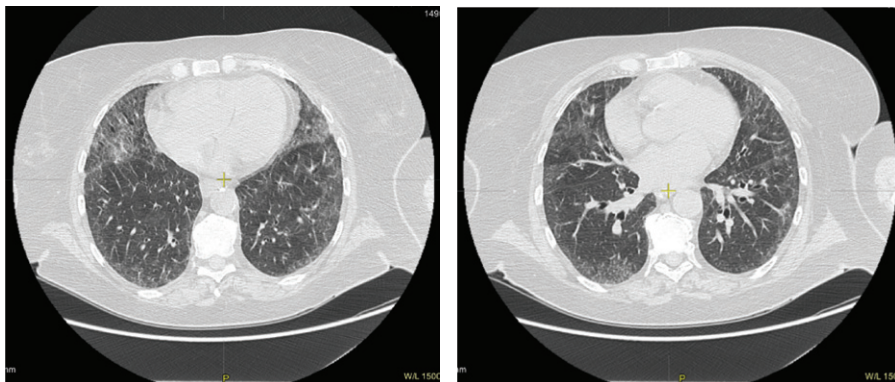


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациентки О. (2019 г.) до начала регулярной терапии ритуксимабом: интерстициально-фиброзные изменения обоих легких с наличием тракционных бронхоэктазов преимущественно в нижних отделах; расширение пищевода; признаки легочной гипертензии



Рис. 3. Пациентка О.: стойкий сиаладенит, наличие MALT-ткани по результатам биопсии околоушной железы

циклофосфамидом и ритуксимабом была продолжена. За весь период болезни пациентка получила суммарно 20 800 мг циклофосфамида, в дальнейшем препарат был заменен на ММФ. После нескольких лет непрерывной терапии ритуксимабом с соблюдением деплеции В-лимфоцитов в сочетании с ММФ 2 г/сут. состояние пациентки стабилизировалось: паротит не рецидивировал, купировались нарушения ритма, васкулит, артралгии, увеличилась мышечная сила, уменьшилась слабость, нормализовались лабораторные показатели: СОЭ, СРБ, КФК.

Резюме

Пациентка с перекрестным синдромом с сочетанием ССД лимитированной формы, полимиозита и БШ, ассоциированных с анти-Ku. Течение заболевания сопровождалось тяжелым поражением легких и сердца, рецидивирующим васкулитом. Отмечался недостаточный эффект терапии циклофосфамидом и ГК. Непрерывная терапия ритуксимабом в сочетании с ММФ в течение нескольких лет позволяет сохранять низкую активность заболевания с нормализацией сердечного ритма, без рецидивов сиаладенита и прогрессирования ИЗЛ.

Обсуждение

Несмотря на то, что анти-Ku обнаруживаются при широком спектре аутоиммунных заболеваний, их рассматривают в первую очередь в качестве маркера перекрестного синдрома ИВМ/ССД [26]. Особенностью представленных в статье случаев является наличие у пациентов БШ в сочетании с перекрестным синдромом ИВМ/ССД. Сухой синдром был одним из первых клинических проявлений у обеих пациенток.

В литературе описано не более 50 случаев сочетания БШ с анти-Ku. Только 18 из них соответствуют современным критериям синдрома Шегрена ACR/EULAR 2016 г. [25]. Большинство таких случаев представлены в исследовании L. Spielmann и соавт. [17], в то время как в других работах по Ku-синдрому представлены лишь единичные случаи БШ. В отличие от большинства случаев, описанных в литературе, у одной из наблюдавшихся нами пациенток отсутствовали анти-Ro/SSA и анти-La/SSB и имелись лишь изолированные анти-Ku при высокочувствительном титре

АНФ, однако она полностью соответствовала последним критериям БШ ACR/EULAR 2016 г.

Важно отметить также прогрессивное начало заболевания в обоих случаях. От первых симптомов до развернутой клинической картины и обращения к ревматологу прошло около 5 лет. В то же время развернутая картина заболевания отличалась рефрактерным к терапии течением и требовала назначения массивной иммуносупрессивной терапии с применением ритуксимаба для купирования клинико-воспалительной активности.

По некоторым данным, пациенты с анти-Ku имеют особый клинический фенотип, позволяющий отличить их не только от больных дерматомиозитом, антисинтетазным синдромом, миозитом с включениями, но и от пациентов с другими миозит-ассоциированными антителами, такими как анти-Pm/Scl или анти-U1RNP. Например, для пациентов с анти-Ku характерен особый паттерн поражения мышц с вовлечением не только проксимальных, но и дистальных групп мышц конечностей. Кроме того, более чем у половины пациентов, позитивных по анти-Ku, развивается ИЗЛ. В отличие от больных дерматомиозитом, для данной группы пациентов не свойственно наличие таких вариантов поражения кожи, как папулы Готтрона или гелиотропная эритема и кальциноз [2]. В представленных нами случаях не отмечалось особого паттерна мышечного поражения, не было вовлечения дистальных групп мышц.

ССД у пациентов с анти-Ku также имеет свои особенности. Данный вид антител преимущественно встречается при лимитированной форме ССД, а не при диффузной [26, 27]. ССД в таких случаях характеризуется меньшим количеством дигитальных язв при выраженной клинической симптоматике миозита, высокой частоте артрита и ИЗЛ по сравнению с изолированной ССД с антицентромерными антителами [23].

Трудности в диагностике пациентов с анти-Ku возникают, поскольку часть из них не соответствуют имеющимся критериям и наблюдаются с диагнозом недифференцированного заболевания соединительной ткани (НЗСТ), либо потому что такие пациенты соответствуют критериям нескольких заболеваний соединительной ткани одновременно [2, 27]. Исследование Н.М. Cooley и соавт. [6] включало 24 больных с анти-Ku, 9 из них соответствовали критериям СКВ, 4 – критериям ССД, 1 – критериям

дискоидной волчанки, 3 — критериям РА, и у 7 было диагностировано НЗСТ. В этой группе у 19 из 24 пациентов наблюдался ФР, у 15 — артрит (но только у одного артрит был эрозивным), у 11 были симптомы пищевода-ного рефлюкса. У всех пациентов обнаружены анти-нуклеарные антитела в титре более 1/640 методом непрямой иммунофлуоресценции, у трех выявлены также анти-Ro/SSA, у двух — анти-U1RNP, у одного — антитела к топоизомеразе-1 и анти-Ro/SSA. I. Cavazzana и соавт. [28], анализировали распространенность и клинические особенности позитивных по анти-Ku пациентов. Основными клиническими признаками, обнаруженными у этих пациентов, были ИЗЛ, миозит, суставные симптомы, ФР и сухость. Анти-Ku были обнаружены лишь в 2% случаев при исследовании 7239 АНФ-положительных сывороток и выявлялись у 2% пациентов с диагнозом ССД, у 1,8% — с диагнозом СКВ и у 1,8% — с диагнозом НЗСТ, несколько реже — при БШ и РА. Изолированные анти-Ku были обнаружены примерно в 47% случаев. Интересно отметить, что в первом из представленных нами случаев, помимо анти-Ku, у пациентки были выявлены анти-Ro/SSA и анти-дсДНК в высоких титрах, в то время как во втором случае определялись только анти-Ku.

Особенностью представленных нами случаев является полисиндромность и сочетание у больных перекрестного синдрома (ПМ, ССД, БШ) с анти-Ku. При этом диагноз каждой нозологической формы, входящей в перекрестный синдром, был достоверным. В обоих клинических случаях наблюдалась недостаточная эффективность высоких доз ГК и иммуносупрессивных препаратов, при этом хороший терапевтический эффект отмечен лишь на фоне длительной анти-В-клеточной терапии в сочетании с ММФ. В работе М. Casal-Dominguez и соавт. [2] упоминаются варианты терапии пациентов с различными формами миозита, в том числе с анти-Ku, однако, к сожалению, информация по эффективности этих методов терапии никак не представлена. Имеются сведения о легком течении воспалительной миопатии и высокой эффективности ГК в отношении поражения мышц у пациентов с анти-Ku, при этом поражение легких является тяжелым и рефрактерным к ГК, как и у пациентов с анти-PM/Scl [20]. В представленных нами случаях тяжесть состояния и рефрактерность к ГК были обусловлены в основном не мышечными проявлениями, а васкулитом, кардитом, прогрессирующим поражением легких и прогрессированием БШ с развитием стойкого

сиаладенита в одном случае и сиаладенита с MALT-тканью в другом.

Таким образом, рефрактерный к терапии перекрестный синдром с сочетанием у одного больного, позитивного по анти-Ku, различных аутоиммунных заболеваний, включая ИВМ, ССД и БШ, может быть обозначен как анти-Ku синдром.

Анти-Ku синдром должен быть заподозрен при наличии у больного ССД более мягкого фенотипа кожного и сосудистого поражения, высокого титра крапчатого АНФ, часто с ядрышковым рисунком, но в отсутствии других специфичных для ССД антител. При выявлении анти-Ku важно провести скрининговое обследование на ИЗЛ [29].

Ввиду отсутствия крупных клинических исследований, данных о клинико-лабораторных особенностях течения заболевания, ответа на иммуносупрессивную терапию пациентов с анти-Ku синдромом явно недостаточно. В представленных клинических примерах мы показываем, что анти-Ku-позитивные пациенты с ПМ, ССД или другими аутоиммунными патологиями имеют особый фенотип заболевания с неблагоприятным прогнозом, отличающийся высоким риском развития тяжелых органных поражений, резистентностью к ГК и цитостатическим препаратам.

Учитывая, что различные миозит ассоциированные антитела определяют разные клинические фенотипы, можно предположить, что в будущих схемах классификации ИВМ синдром анти-Ku будет признан отдельным подтипом миозита наряду с синдромом анти-PM/Scl и синдромом анти-U1RNP.

Исследование выполнено в рамках выполнения государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6) «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:859-890.
2. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Derfoul A, Graf R, Michelle H, Albayda J, et al. The phenotype of myositis patients with anti-Ku autoantibodies. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):728-734. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.012
3. Belizna C, Henrion D, Beucher A, Lavigne C, Ghaali A, Lévesque H. Anti-Ku antibodies: Clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2010;9(10):691-694. doi: 10.1016/j.autrev.2010.05.020
4. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H, Inada S, Yoshida S, Homma M. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis — scleroderma overlap. *J Clin Invest*. 1981;68:611-620.
5. Mimori T. Clinical significance of anti-Ku autoantibodies — A serologic marker of overlap syndrome? *Intern Med*. 2002;41(12):1096-1098. doi: 10.2169/internalmedicine.41.1096
6. Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, Greco T, Kay TW. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *J Rheumatol*. 1999;26:563-567.
7. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Tonello M, Bendo R, et al. Gli anticorpi miosite specifici e miosite associati nelle miopatie infiammatorie idiopatiche: Studio sierologico di 46 pazienti [Myositis specific and myositis associated autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: A serologic study of 46 patients]. *Reumatismo*. 2005;57(1):22-28. (In Italian). doi: 10.4081/reumatismo.2005.22
8. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2006;55(5):791-798. doi: 10.1002/art.22237

9. Yaneva M, Arnett FC. Antibodies against Ku protein in sera from patients with autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 1989;76:366-372.
10. McClain MT, Ramsland PA, Kaufman KM, James JA. Anti-Sm autoantibodies in systemic lupus target highly basic surface structures of complexed spliceosomal autoantigens. *J Immunol*. 2002;168(4):2054-2062. doi: 10.4049/jimmunol.168.4.2054
11. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Sénécal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: Insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R78. doi: 10.1186/ar2276
12. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, Goldstein R, Warner NB, Reveille JD. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1507-1518. doi: 10.1002/art.1780390910
13. Hirakata M, Mimori T, Akizuki M, Craft J, Hardin JA, Homma M. Autoantibodies to small nuclear and cytoplasmic ribonucleoproteins in Japanese patients with inflammatory muscle disease. *Arthritis Rheum*. 1992;35(4):449-456. doi: 10.1002/art.1780350415
14. Wang J, Satoh M, Kabir F, Shaw M, Domingo MA, Mansoor R, et al. Increased prevalence of autoantibodies to Ku antigen in African American versus white patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2367-2370. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2367::aid-art400>3.0.co;2-i
15. Villalta D, Tozzoli R, Tonutti E, Bizzaro N. The laboratory approach to the diagnosis of autoimmune diseases: Is it time to change? *Autoimmun Rev*. 2007;6(6):359-365. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.009
16. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, Quinzanini M, Viardi L, Ghirardello A, et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: Clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:1393-1397.
17. Spielmann L, Nespola B, Séverac F, Andres E, Kessler R, Guffroy A, et al. Anti-Ku syndrome with elevated CK and anti-Ku syndrome with anti-dsDNA are two distinct entities with different outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1101-1106. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214439
18. Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, Schwarz K. The mechanism of vertebrate nonhomologous DNA end joining and its role in V(D)J recombination. *DNA Repair*. 2004;3:817-826.
19. Schild-Poulter C, Su A, Shih A, Kelly OP, Fritzler MJ, Goldstein R, et al. Association of autoantibodies with Ku and DNA repair proteins in connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):165-171. doi: 10.1093/rheumatology/kem338
20. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonneuve T, Grenier P, Charuel JL, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: A prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(2):95-102. doi: 10.1097/MD.0b013e31824d9cec
21. Kishi T, Miyamae T, Morimoto R, Ishiguro N, Hamaguchi Y, Fujimoto M, et al. Childhood-onset anti-Ku antibody-positive generalized morphea with polymyositis: A Japanese case study. *Pediatr Dermatol*. 201532(5):e224-e225. doi: 10.1111/pde.12644
22. Meek K, Gupta S, Ramsden DA, Lees-Miller SP. The DNA-dependent protein kinase: The director at the end. *Immunol Rev*. 2004;200:132-141. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00162.x
23. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-347.
24. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall L, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
25. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
26. Fredi M, Cavazzana I, Quinzanini M, Taraborelli M, Cartella S, Tincani A, et al. Rare autoantibodies to cellular antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(7):672-677. doi: 10.1177/0961203314524850
27. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):80-93. doi: 10.1186/ar628
28. Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, Scarsi M, Airò P, Cattaneo R, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus*. 2008;17(8):727-732. doi: 10.1177/0961203308089442
29. Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, Proudman S, Walker J, Stevens W, et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: Clinical associations. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4713. doi: 10.1097/MD.0000000000004713

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

Хелковская-Сергеева А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-3689>

Абдыкеримов А.О. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1444-5376>

Хальметова А.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>



Классика в лечении подагры^{1,2}. Одобен врачами, проверен поколениями^{1,2}.

Колхицин Лирка рекомендован Европейской Лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Ассоциацией ревматологов России (АРР) в качестве препарата 1-й линии^{1,2,3}:

- для лечения острого приступа с контролем дозировки (1 мг с риском)^{1,2}
- для профилактики приступов подагры в дозе 0,5 мг в стуки в течение 3 мес.^{1,2}
- комплаентный курсовой прием для пациента в пересчёт на месяц

1. Richette, M Doherty, E Pascual, V Barskova et al 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout Ann Rheum Dis 2017;76:29-42.

2. Клинические рекомендации. Подагра. Ассоциация ревматологов России (АРР). Москва, 2018.- 49 с.

3. С.А. Владимиров, М.С. Елисеев Лечение хронической подагры: выбор противовоспалительной терапии. – Москва, 2015 3 (88) май 2015 г. / Том 2 с 114-118