

2024 62 (5)

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»

“ ЭТО ЖЕ Я,
ДОКТОР! ”

ВЫ МОЖЕТЕ УДИВИТЬСЯ, КОГДА УВИДИТЕ ПАЦИЕНТА СНОВА!

БОЛЕЕ 80% ПАЦИЕНТОВ УДЕРЖИВАЮТ **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ**
В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ¹ БЛАГОДАРЯ ТОМУ, ЧТО ТРЕМФРЕЯ:

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

* 53% ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГУСЕЛЬКУМАБ, ДОСТИГЛИ И УДЕРЖИВАЛИ PASI 100 В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ VOYAGE-1^{1,2} PASI (PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX) - ИНДЕКС РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ТЯЖЕСТИ ПСОРИАЗА.

1. REICH K, ET AL. BR J DERMATOL.2021;185(6):1146-1159. 2. BLAUVELT A. ET AL. J AM ACAD DERMATOL 2022 APR;86(4):827-834. 3. BLAUVELT A. ET AL. J AM ACAD DERMATOL 2017;76:405-417. 4. LANGLEY RG. ET AL. BR J DERMATOL 2018;178:114-123. 5. MCLNNES IB. ET AL. ARTHRITIS RHEUMATOL 2021;74(3):475-485.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ПРЕПАРАТА И ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:
ООО «ДЖОНСОН & ДЖОНСОН», РОССИЯ, 121614, Г. МОСКВА, УЛ. КРЫЛАТСКАЯ, Д. 17, КОРП. 2.
ТЕЛ. (495) 755-83-57, ФАКС: (495) 755-83-58. СР-477159 ОКТЯБРЬ 2024



Инструкция
по медицинскому
применению и общая
характеристика
лекарственного
препарата Тремфрея

Johnson
& Johnson

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2024;
62(5)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

O.A. Nikitinskaya — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия
В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия
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(5):441–568
© 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 29.10.2024
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

Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке	445
<i>Е.Л. Насонов, О.М. Драпкина</i>	

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

Доконтактная профилактика COVID-19 тикагевимабом/цилгавимабом (Эвушелд) у 63 пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение ритуксимабом: результаты двухлетнего наблюдения	465
<i>Т.В. Бекетова, Н.О. Левина, Ю.А. Ускова, И.В. Розанова, М.В. Дубинская, С.А. Евдокимова, В.В. Бабак, М.Ф. Бекетова, А.В. Девяткин</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Обновленные международные рекомендации (EULAR, 2023) по лечению псориатического артрита	474
<i>Ю.Л. Корсакова, Т.В. Кортаева, Ш.Ф. Эрдес, Е.Ю. Логинова, Е.Л. Насонов</i>	

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Применение ультразвукового исследования для оценки интерстициального заболевания легких у больных ревматическими заболеваниями	484
<i>О.Б. Овсянникова, О.А. Конева, Л.А. Гарзанова, Л.П. Ананьева</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Ревматоидный артрит с дебютом в пожилом возрасте: от иммунного старения до организации специализированной помощи ..	494
<i>А.В. Аболешина</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности субпопуляций В-лимфоцитов при болезни Шегрена и системной красной волчанке	501
<i>С.С. Беневоленская, И.В. Кудрявцев, М.К. Серебрякова, И.Н. Григорьева, Е.С. Кувардин, А.И. Будкова, С.В. Коняхин, Д.Б. Заммеева, Д.Б. Моторин, А.Ю. Зарицкий, И.З. Гайдукова, Е.К. Гайдукова, С.В. Лапин, А.Л. Маслянский</i>	
Когнитивные нарушения у больных ревматоидным артритом с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра: пятилетнее проспективное исследование	513
<i>А.А. Абрамкин, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов</i>	
Динамика показателей состава тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом и генно-инженерными биологическими препаратами (пилотное исследование)	523
<i>Ю.Н. Горбунова, Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Н.В. Дёмин, А.В. Смирнов, Е.Л. Насонов</i>	
Состояние аппендикулярной мышечной массы у женщин с ревматоидным артритом: фокус на иммунологические маркеры ..	529
<i>О.В. Добровольская, Н.В. Демин, А.Ю. Феклистов, М.Е. Диатроптов, Е.Ю. Самаркина, Н.В. Торопцова</i>	
Центральная сенситизация снижает удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом. Данные проспективного исследования	535
<i>А.С. Потапова, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, П.А. Шолкина, Е.С. Филатова, В.Н. Амирджанова, А.М. Лиля</i>	
Определение вероятности спондилоартрита у пациентов с увеитом	542
<i>А.А. Годзенко, И.Ю. Разумова, С.И. Глухова</i>	
Длительное применение нимесулида при остеоартрите: оценка потребности, эффективности и безопасности. Данные открытого трехмесячного наблюдательного исследования НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты)	549
<i>А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, А.М. Лиля, Ю.А. Галышева, Л.Е. Сивордова, Г.В. Любиева, Ю.В. Полякова</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Современные подходы в хирургии ревматоидной кисти: результаты мягкотканых стабилизирующих операций по транспозиции сухожилий длинного лучевого и локтевого разгибателей запястья	558
<i>А.В. Розов, А.М. Лиля, Е.И. Бялик</i>	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Системная красная волчанка и опоясывающий герпес (описание клинических наблюдений)	564
<i>А.А. Шумилова, Ф.А. Чельдиева, Е.И. Травкина, М.Д. Евсикова, Е.А. Асеева, А.М. Лиля, Т.М. Решетняк</i>	

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Colchicine: Repositioning an “ancient” medicine in the 21st century. 445**
Evgeny L. Nasonov, Oksana M. Drapkina

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 with tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in 63 rituximab-treated patients with ANCA-associated systemic vasculitis: two-year follow-up results 465**
Tatiana V. Beketova, Natalia O. Levina, Yuliya A. Uskova, Irina V. Rozanova, Mariia V. Dubinskaia, Svetlana A. Evdokimova, Valeriya V. Babak, Mariia F. Beketova, Andrey V. Devyatkin

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Updated international recommendations (EULAR, 2023) for the treatment of psoriatic arthritis 474**
Yulia L. Korsakova, Tatiana V. Korotaeva, Shandor Erdes, Elena Yu. Loginova, Evgeny L. Nasonov

REVIEWS AND LECTURES

- Use of ultrasound to evaluation interstitial lung disease in rheumatic disease 484**
Olga B. Ovsyannikova, Olga A. Koneva, Lyudmila A. Garzanova, Lidia P. Ananyeva

YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Rheumatoid arthritis with onset in old age: From immune aging to the organization of specialized care. 494**
Aleksandra V. Aboleshina

ORIGINAL RESEARCH

- Features of B cell subsets in primary Sjogren’s syndrome and systemic lupus erythematosus. 501**
Stanislava S. Benevolenskaya, Igor V. Kudriavtsev, Maria K. Serebriakova, Irina N. Grigor’yeva, Evgeniy S. Kuvardin, Anna I. Budkova, Sergei V. Koniakhin, Darina B. Zammoeva, Dmitry B. Motorin, Andrey Yu. Zaritskey, Inna Z. Gaydukova, Ekaterina K. Gaydukova, Sergey V. Lapin, Alexey L. Maslyanskiy
- Cognitive impairments in patients with rheumatoid arthritis and comorbid anxiety and depressive disorders: Outcomes of the five-years prospective study 513**
Anton A. Abramkin, Tatiana A. Lisitsyna, Dmitry Yu. Veltishchev, Olga F. Seravina, Oksana B. Kovalevskaya, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov
- Dynamics of body composition indicators in patients with early rheumatoid arthritis during therapy with methotrexate and biological drugs (pilot study) 523**
Yulia N. Gorbunova, Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova, Nikolay V. Demin, Alexander V. Smirnov, Evgeny L. Nasonov
- Appendicular lean mass in women with rheumatoid arthritis: Focus on immunological markers 529**
Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Alexey Yu. Feklistov, Mikhail E. Diatroptov, Elena Yu. Samarkina, Natalia V. Toroptsova
- Central sensitization reduces the satisfaction of patients with rheumatoid arthritis. The data of prospective study. 535**
Alena S. Potapova, Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Ekaterina S. Filatova, Polina A. Sholkina, Vera N. Amirjanova, Alexander M. Lila
- Determining the probability of spondyloarthritis in patients with uveitis. 542**
Alla A. Godzenko, Irina Yu. Razumova, Svetlana I. Glukhova
- Long-term nimesulide use in osteoarthritis: Assessment of requirement, efficacy and safety. Data from the open-label 3-month observational study NORMA (Nimesulide in Osteoarthritis: vaRious Medical Aspects) 549**
Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Alexander M. Lila, Yuliya A. Galysheva, Larisa E. Sivordova, Galina V. Lyubieva, Yuliya V. Polyakova

RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- Modern approaches in rheumatoid hand surgery: Results of soft tissue stabilizing operations for transposition of the tendons of the long radial and ulnar extensors of the wrist 558**
Aleksander V. Rozov, Aleksander M. Lila, Evgeny I. Byalik

CLINICAL OBSERVATION

- Systemic lupus erythematosus and herpes zoster: Difficulties of curation (description of clinical observations). 564**
Anastasiia A. Shumilova, Fariza A. Cheldieva, Ekaterina I. Travkina, Margarita D. Evsikova, Elena A. Aseeva, Tatiana M. Reshetnyak, Aleksander M. Lila

ОДОБРЕН В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

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

талс® (иксекизумаб) ДВИЖЕНИЯ. ПРИКОСНОВЕНИЯ. ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ



РЕКЛАМА

В исследовании при ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ к 52-й неделе

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

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR20**

55% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR50**

39% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR70**

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

В исследовании при ПСОРИАЗЕ к 12-й неделе

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ОЧИЩЕНИЯ КОЖИ, ВКЛЮЧАЯ PASI100³

90% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI75**

71% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI90**

41% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI100**

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ПСОРИАЗОМ

В исследовании при аксиальном спондилоартрите

ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА^{4,5}

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

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

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

ACR20/50/70 – улучшение по критериям ответа на терапию Американской коллегии ревматологов на $\geq 20\%/50\%/70\%$
PASI1 = индекс тяжести псориаза; PASI 75/90 = улучшение на 75%/90% по сравнению с исходным уровнем по критериям PASI
ASAS40 = критерии ответа Международного общества по оценке спондилоартритов, улучшение ≥ 40

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al; on behalf of the SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):79-87. 2. Van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. J Rheumatol. 2018 Mar;45(3):367-377. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Талс®. https://grfs.rosminzdrav.ru/Gfs_View_v2.aspx?routingGuid=2f308dfe-fb11-4089-9f88-d16e66665dd5. 4. Griffiths CEM, Reich K, ebwohl M, et al; for the UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015;386(9993):541-551. 5. van der Heijde D, et al. Lancet. 2018;392:2441-2451

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

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



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

PM-RU-2024-8-4257
Дата одобрения 08-2024



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

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

Тройной эффект препарата способствует^{1,2:}

- 1 Уменьшению боли и улучшению функции сустава**
- 2 Замедлению прогрессирования дегенеративных процессов в суставах**
- 3 Снижению риска эндопротезирования суставов и развития инвалидности**

ОРИГИНАЛЬНЫЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТ ДЛЯ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА^{1, 3, 4}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА®

Международное непатентованное или группировочное наименование: глюкозамин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению: остеоартроз периферических суставов и позвоночника, остеохондроз.

Противопоказания. Индивидуальная повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, тяжелая хроническая почечная недостаточность. Не рекомендуется назначение препарата при беременности и в период грудного вскармливания, а также в детском возрасте (до 18 лет) из-за отсутствия научных клинических данных у этой категории пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь. По 2 таблетки 750 мг принимают внутрь 1 раз в сутки предпочтительно во время еды, запивая стаканом воды. Симптоматический эффект наступает через 2-3 недели после применения препарата. Минимальный курс терапии составляет 4-6 недель. При необходимости курс лечения повторяют с интервалом 2 мес. Продолжительность и схему лечения назначает лечащий врач. Если после лечения улучшение не наступает, или симптомы усугубляются, или появляются новые симптомы, необходимо проконсультироваться с врачом. Применять препарат только согласно тем показаниям, тому способу применения и в тех дозах, которые указаны в инструкции.

Побочное действие. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с пероральным приемом, являются тошнота, боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор и диарея. Описанные побочные реакции обычно бывают легкими и проходящими. Часто: головная боль, сонливость, усталость.

Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 750 мг. По 60 или 180 таблеток в полипропиленовом флаконе с защелкивающейся крышечкой с контролем первого вскрытия.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: без рецепта.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА® ЛП-001932.

Международное непатентованное название: глюкозамин.

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Показания к применению: первичный и вторичный остеоартрит, остеохондроз, спондилоартроз.

Противопоказания. Гиперчувствительность к глюкозамину, аспартаму и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; фенилкетонурия (из-за содержания в препарате аспартама); беременность и период грудного вскармливания из-за отсутствия научных клинических данных. Дети до 12 лет.

Способ применения и дозы. Взрослые 1 пакетик 1 раз в сутки. Симптоматический эффект наступает через 2-3 недели после начала приема препарата. Минимальный курс терапии составляет 4-6 недель. Продолжительность лечения определяет лечащий врач. **Дети старше 12 лет.** Режим дозирования аналогичен режиму дозирования для взрослых. Продолжительность лечения определяет лечащий врач. **Дети с 0 до 12 лет.** Безопасность и эффективность препарата ДОНА® у детей до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие: переносимость препарата хорошая, в отдельных случаях возможны: гастралгия, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции — крапивница, зуд.

Форма выпуска. 1500 мг глюкозамина сульфата в пакетике. По 20 или 30 пакетиков в картонной пачке.

Срок годности: 3 года.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия отпуска: без рецепта.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 1500 мг.

Регистрационный номер: ЛП-№(004081)-(PF-RU).

Международное непатентованное название: глюкозамин.

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения.

Показания к применению: первичный и вторичный остеоартрит, остеохондроз, спондилоартроз.

Противопоказания. Индивидуальная повышенная чувствительность к глюкозамину, лидокаина гидрохлориду и другим компонентам препарата. Вследствие наличия лидокаина в составе продукта он противопоказан больным с нарушениями сердечной проводимости и острой сердечной недостаточностью, эпилептиформными судорогами в анамнезе, тяжелыми нарушениями функций печени и почек; в период беременности и лактации, а также в детском возрасте до 12 лет.

Способ применения и дозы. ВНУТРИМЫШЕЧНО! Препарат не предназначен для внутривенного введения. Перед использованием смешать раствор Б (растворитель) с раствором А (раствор препарата) в одном шприце. Приготовленный раствор препарата вводят внутримышечно по 3 мл (растворы А + Б) 3 раза в неделю на протяжении 4-6 недель. Инъекции препарата можно сочетать с приемом препарата внутрь в порошок для приготовления раствора для приема внутрь (пакетики). Продолжительность и схему лечения назначает лечащий врач.

Побочное действие. Переносимость препарата хорошая. В отдельных случаях возможны: метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции — крапивница, зуд. Из-за содержания в препарате лидокаина возможны: тошнота, рвота, сонливость, диплопия, головная боль, головокружение, онемение языка и слизистой оболочки рта, тремор, эйфория, дезориентация, нарушения сердечной проводимости.

Форма выпуска. Раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл. По 2 мл в ампулы А прозрачного светозащитного стекла, тип 1, ампулы имеют кольцо белого цвета, обозначающее место надлома ампулы. Растворитель. По 1 мл в ампулы Б прозрачного бесцветного стекла, тип 1, ампулы имеют кольцо белого цвета, обозначающее место надлома ампулы. По 6 ампул А в ПВХ-планшете и 6 ампул Б (растворитель) в ПВХ-планшете помещают вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности: 2 года.

Условия хранения: при температуре не выше 25 °С.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА®, раствор для внутримышечного введения, 200 мг/мл.

Регистрационный номер: Р N013737/01.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА® ЛП-001932, ЛП-№(004081)-(PF-RU), Р N013737/01. 2. Дыдыкина И.С., Денисов Л.Н., Коваленко П.С., Лиля А.М. История открытия и многолетний опыт применения глюкозамина сульфата в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2020. 16(16): 26-34. 3. Bruyere O. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // Semin Arthritis Rheum. 2019. Dec. 49(3): 337-350. 4. Патент на способ изготовления терапевтически активной кристаллической формы глюкозамина сульфата US 5847107.



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

Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке

Е.Л. Насонов^{1,2}, О.М. Драпкина³

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
³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России 101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10

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
³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky lane, 10

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

Поступила 10.09.2024
Принята 17.09.2024

Напрасно пытаться посредством большего делать то, что может быть сделано посредством меньшего.
Уильям Оккам

Основными показаниями для лечения колхицином до недавнего времени были подагра, перикардит, семейная средиземноморская лихорадка и некоторые другие аутовоспалительные заболевания. Расширение показаний (репозиционирование) для применения колхицина в направлении профилактики сердечно-сосудистых осложнений следует рассматривать как одно из крупных событий медицины XXI века. Расшифровка роли воспаления как важнейшего механизма развития атеросклероза создало предпосылки для разработки концепции противовоспалительной терапии атеросклероза, в рамках которой важное место может занять терапия низкими дозами колхицина, дополняющая эффекты аспирина, статинов и антигипертензивной терапии. Анализ материалов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований колхицина свидетельствует о снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (на 31%) и у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда (на 23%), а также инфаркта миокарда (на 33%), инсульта, потребности в реваскуляризации миокарда и сердечно-сосудистой летальности. Применение колхицина в низкой дозе (0,5 мг/сут.) одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Можно полагать, что в перспективе колхицин займет важное место в профилактике и лечении сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов.

Ключевые слова: колхицин, воспаление, атеросклероз, интерлейкин 1

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445–464.

COLCHICINE: REPOSITIONING AN “ANCIENT” MEDICINE IN THE 21ST CENTURY

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Oksana M. Drapkina³

It is vain to do with more what can be done with less.
William Ockham

The main indications for colchicine treatment until recently were gout, pericarditis, familial Mediterranean fever and some other auto-inflammatory diseases. The expansion of indications (repositioning) for the use of colchicine in the direction of prevention of cardiovascular complications should be considered as one of the major events in medicine of the XXI century. Deciphering the role of inflammation as the most important mechanism for the development of atherosclerosis has created prerequisites for the development of the concept of anti-inflammatory therapy of atherosclerosis, in which low-dose colchicine therapy can take an important place, complementing the effects of aspirin, statins and antihypertensive therapy. The analysis of materials from randomized placebo-controlled studies of colchicine indicates a decrease in the frequency of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease (by 31%) and in patients who have recently suffered a myocardial infarction (by 23%), as well as myocardial infarction (by 33%), stroke, the need for myocardial revascularization and cardiovascular mortality. The use of colchicine in a low dose (0.5 mg/day) is approved by the U.S. Food and Drug Administration for the prevention of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. It can be assumed that in the future colchicine will take an important place in the prevention and treatment of cardiovascular pathology associated with atherosclerotic vascular disease.

Key words: colchicine, inflammation, pericarditis, atherosclerosis, interleukin 1

For citation: Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an “ancient” medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):445–464 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464

1. Введение

XXI век без преувеличения можно назвать веком иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), механизмы патогенеза которых связаны с аутоиммунитетом и/или аутовоспалением [1–3]. Распространенность в популяции и спектр ИВЗ неуклонно расширяются, а нозологический спектр простирается от ревматических болезней до сердечно-сосудистой

патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов, нарушений метаболизма (ожирение, сахарный диабет 2-го типа), болезней «старения», злокачественных новообразований, вирусных инфекций [4], включая COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [5]. Особенно большой прогресс достигнут в расшифровке роли воспаления в развитии атеросклероза сосудов [2], последствия которого (инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма

сердца, сердечная недостаточность) относятся к числу ведущих причин сокращения продолжительности жизни населения нашей планеты.

Для лечения ИВЗ разработан и продолжает разрабатываться широкий спектр инновационных противовоспалительных препаратов [6, 7], в истории создания которых особое место занимает колхицин [8] — одно из наиболее древних «природных» лекарственных средств, применяющееся для лечения болей и воспаления суставов уже более 2 тысяч лет [9]. Колхицин представляет собой алкалоидный экстракт из растения *Colchicum autumnale* (безвременник осенний). Его активный компонент был изолирован в 1820 г. французскими химиками P.J. Pelletier и J.B. Caventon. В 1833 г. P.L. Geiger предложил термин колхицин (colchicine) от названия Колхиды (Colchis), древней легендарной страны на берегу Черного моря, где особенно часто росли цветы, содержащие колхицин.

В течение последних лет большой интерес привлекло применение колхицина при лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы — перикардита и кардиоваскулярных осложнений, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов (инфаркт миокарда, инсульт и др.), [10, 11].

2. Фармакологическая характеристика колхицина

По химической структуре колхицин представляет собой N-((7S)-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxobenzo(a)heptalen-7-yl)acetamide), является небольшой липофильной молекулой, состоящей из трех колец (А, В и С). Кольца А (trimethoxyphenyl) и С (methoxytropone) участвуют в связывании с тубулином, а кольцо В — в поддержании стабильной структуры молекулы. При приеме в стандартной дозе колхицин быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), пик концентрации в плазме достигается через 1 ч после приема [12, 13]. Однако пиковая концентрация колхицина при приеме высокой дозы достигается позже — через 1,8 ч (1,8 мг) и через 4,5 ч (4,8 мг), что свидетельствует о насыщении транспортеров колхицина в кишечнике. При пероральном приеме биодоступность колхицина составляет 50%, объем распределения 5–8 л/кг, 40% связывается с альбумином. Субстратом для колхицина является Р-гликопротеин (Р-гр, Р-glycoprotein) — белок множественной лекарственной устойчивости 1, локализованный в клетках кишечника, почек, печени, участвующий в выведении колхицина из организма и предотвращении токсичности. Колхицин также метаболизирует путем метилирования с участием цитохрома P4503A4. Большая часть препарата выводится в нативной форме или метаболитов в кишечнике, 10–20% — за счет почечной экскреции. При однократном приеме в дозе 1 мг период полувыведения колхицина в норме составляет 4,4 ч, но увеличивается до 26–31 ч при приеме нескольких доз препарата (0,6 мг 3 раза в день), что обусловлено энтеропеченочной циркуляцией. У пожилых людей с нарушением функции почек и печени или при приеме очень высокой дозы период полувыведения колхицина увеличивается. Из-за внутриклеточной аккумуляции (главным образом в нейтрофилах) сывороточная концентрация колхицина не связана с его противовоспалительной активностью. Эффективная «стационарная» (steady-state) концентрация колхицина в плазме составляет 0,5–3 мкг/л, причем токсический эффект развивается при концентрации

около 3 мкг/л. У здоровых людей прием колхицина в дозе 0,5 мг 2 раза в день позволяет поддерживать его стационарную концентрацию при умеренной почечной недостаточности. В связи с участием Р-гр и CYP3A4 в метаболизме колхицина последний проявляет лекарственные взаимодействия со многими лекарственными препаратами, ингибирующими Р-гр (и в меньшей степени — CYP3A4), что приводит к повышению его концентрации в плазме. К этим препаратам относятся дилтиазем, верапамил, амиодарон, сартаны, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин, циклоспорин и другие [11, 13].

3. Механизм действия колхицина

Механизмы, определяющие «антивоспалительные» эффекты колхицина, до конца не расшифрованы и являются предметом интенсивных исследований [14, 15]. Основная точка приложения колхицина — структурный белок микротрубочек тубулин, рассматривающийся как важнейший компонент цитоскелета. Связывание колхицина с α/β -субъединицами тубулина приводит к блокированию сборки и полимеризации микротрубочек, что в свою очередь вызывает многообразные коллатеральные клеточные эффекты: нарушение функциональной активности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток — митоза, миграции, деления, фагоцитоза, внутриклеточного транспорта, функции ионных каналов, синтеза цитокинов, хемокинов и экспрессии молекул адгезии. Полагают, что наиболее важным последствием нарушения полимеризации микротрубочек, индуцированного колхицином, в клетках иммунной системы является подавление активации фермента каспазы 1 — компонента NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3, или Nod-like receptor protein 3) инфламмасомы, которая регулирует образование интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ-18 из неактивных предшественников — про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18, соответственно [16]. Следует напомнить, что ИЛ-1 β относится к числу наиболее важных «провоспалительных» цитокинов, регулирующих реакции врожденного иммунитета, синтез других «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), вызывает многочисленные метаболические, деструктивные и системные (лихорадка, депрессия и др.) эффекты [17]. Неконтролируемая активация NLRP3-инфламмасомы, приводящая к гиперпродукции ИЛ-1, с одной стороны, лежит в основе наследственных аутовоспалительных заболеваний и синдромов, связанных с мутациями гена *NLRP3*, а с другой — может быть индуцирована различными эндогенными и экзогенными стимулами (инфекции, кристаллы мочевой кислоты, холестерина и др.) и таким образом участвовать в патогенезе приобретенных аутовоспалительных заболеваний [17–19]. К последним относятся подагра [20], другие артриты и широкий спектр патологических состояний, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы [21], в том числе перикардит [22–24], атеротромбоз [21, 25, 26], сердечная недостаточность [27], нарушения ритма сердца [28], а также гипертонические синдромы, осложняющие течение COVID-19 [5, 29].

Данные, свидетельствующие о многообразии потенциальных механизмов действия колхицина в отношении развития воспаления и атеросклероза, суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Предполагаемые противовоспалительные механизмы действия колхицина

Авторы	Механизмы
Полимеризация тубулина	
Taylor E.W. [30]	Подавление полимеризации тубулина, ведущее к нарушению структуры цитоскелета, митоза, внутриклеточного транспорта, экзоцитоза и фагоцитоза
Активация инфламмасомы	
Martinon F. et al. [31]	Подавление активации NLRP3-инфламмасомы в THP1-клетках, индуцированное кристаллами МУН
Robertson S. et al. [32]	Ингибция каспазы 3 и синтеза ИЛ-1 β периферическим моноцитами у пациентов с ОКС
Misawa T. et al. [33]	Подавление внутриклеточного транспорта ACS, предотвращающего ко-локализацию NLRP3, ACS и каспазы 1 в J1774-макрофагах
Marques-da-Silva C. et al. [34]	Ингибция формирования мембранных пор, связанных с P2X7-рецептором, снижение образования ROS и ИЛ-1 β в АТФ-стимулированных перитонеальных макрофагах
Синтез и уровень медиаторов воспаления	
Opstal T.S.J. et al. [35]	Снижение сывороточного уровня ИЛ-18 ($p=0,02$), ИЛ-1 рецепторного антагониста ($p=0,006$), ИЛ-6 ($p=0,009$), гликопротеина VI ($p<0,001$), CD40 лиганда ($p<0,001$), про-ИЛ-16 ($p=0,002$), CCL17 ($p=0,007$), миелобластина ($p<0,001$), молекулы адгезии, связанной с CEA ($p<0,001$), азурицидина ($p<0,001$), миелопероксидазы ($p<0,001$), поверхностного рецептора урокиназы – активатора плазминогена ($p<0,001$)
Suryono S. et al. [36]	Снижение уровня ММП-9, NOX-2, ТФР- β 1 у пациентов со стабильным ИМ
Demidowich A.P. et al. [37]	Снижение уровня СРБ, ИЛ-6, резистина, рецептора оЛНП, фосфодиэстеразы 5А у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом
Silvis M.J.M. et al. [38]	Снижение уровня NLRP3-инфламмасомы (внеклеточные везикулы), концентрации СРБ и ИЛ-6 у пациентов с ИБС (LoDoCo2)
Martínez G.L. et al. [39]	Снижение концентрации ИЛ-6 ($p=0,032$), ИЛ-18 ($p=0,032$), ИЛ- β 1 ($p=0,028$) в коронарном синусе, сосудах аорты и вен (транскоронарный градиент) у пациентов с ОКС
Нейтрофилы	
Cronstein B.N. et al. [40]	Подавление хемотаксиса и экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах
Vaidya K. et al. [41]	Снижение образование NETs у пациентов после ангиопластики
Tan Y. et al. [42]	Отмена микрососудистой обструкции после повреждения миокарда за счет ингибции пролиферации костномозговых нейтрофилов, связанного с модуляцией сигнального пути S100A8/A9 (кальпротектин)
Тромбоциты	
Cimmino G. et al. [43]	Подавление агрегации тромбоцитов за счет подавления LIM-киназы 1
Shah B. et al. [44]	Подавление агрегации тромбоцитов (а также моноцитов и нейтрофилов) и уровня мембранных маркеров тромбоцитов (P-селектин, активированный гликопротеин IIb/IIIa)
Cirillo P. et al. [45]	Подавление агрегации тромбоцитов, индуцированное TRAP, у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию и с резистентностью к клопидогрелу
Другие механизмы	
Abideen Z.U. et al. [46]	Подавление образования кристаллов ХС, изменение их морфологии в сторону растворения
Schwarz N. et al. [47]	Подавление захвата кристаллов ХС макрофагами, подавление активации NLRP3-инфламмасомы, синтеза ИЛ-1 β и ИЛ-18, образования пенистых клеток, стабилизация атеросклеротической бляшки
Zuriaga MA. et al. [48]	Предотвращение развития атеросклероза у мышей с клональным гемопоэзом, связанным с соматической мутацией гена TET2
Meyer-Lindemann U. et al. [49]	Мыши (Арое–/– на высокохолестериновой диете) с ранним атеросклерозом: уменьшение выраженности воспаления и размера атеросклеротической бляшки, снижение экспрессии молекул адгезии и рецептора для хемоаттрактанта на лейкоцитах
Weng J.H. et al. [50]	Активация фактора транскрипции NRF2 в гепатоцитах, приводящая к синтезу «антивоспалительных» гепатокинов (GDF15)

Примечание: NLRP3 – nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3; МУН – моноурат натрия; ИЛ – интерлейкин; ОКС – острый коронарный синдром; ACS – adaptor molecule apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; ROS – активные формы кислорода (reactive oxygen species); АТФ – аденозинтрифосфат; CCL17 – CC chemokine ligand 17; CEA – carcinoembryonic antigen; ММП – матриксная металлопротеиназа; NOX-2 – NADPH-oxidase; ТФР β 1 – трансформирующий фактор роста β 1; ИМ – инфаркт миокарда; СРБ – С-реактивный белок; оЛНП – окисленный липопротеин низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; LoDoCo – Low Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease; NETs – neutrophil extracellular traps; TRAP – thrombin receptor-activating peptide; ХС – холестерин; ГМК – гладкомышечная клетка; NRF2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2; TET2 – Ten-Eleven-Translocation-2

Среди недавно идентифицированных точек приложения колхицина особое внимание привлекает селективная индукция синтеза антивоспалительных гепатокинов, приводящая к блокированию активации и рекрутирования миелоидных клеток в зону воспаления [50], а также предотвращение развития атеросклероза, ассоциирующегося с клональным гемопоэзом, связанным с соматической мутацией гена TET2 [48].

Таким образом, колхицин в физиологических концентрациях обладает широким спектром антивоспалительных и антиатерогенных эффектов, подавляющее большинство из которых продемонстрированы в экспериментальных исследованиях, проведенных на клеточных культурах (*in vitro*) или на моделях атеросклеротического поражения сосудов.

4. Воспалительные ревматические болезни

4.1. Подагра и другие микрокристаллические артриты

Подагра — самая частая форма артрита у мужчин, связанная с отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН), образующихся у пациентов с гиперурикемией [51]. В настоящее время подагра классифицируется как «приобретенное аутовоспалительное заболевание», развитие воспаления при котором связано с образованием кристаллов МУН, индуцирующих активацию NLRP3-инфламмосомы и синтез ИЛ-1 β [52, 53].

Эффективность колхицина при остром подагрическом артрите подтверждена в серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) [54]. Применение колхицина для лечения острого приступа подагрического артрита и профилактики обострений артрита, нередко развивающегося на фоне антигиперурикемической терапии (аллопуринол, фебуксостат), включено в рекомендации ACR (American College of Rheumatology) [55, 56], EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [57, 58] и APP (Ассоциация ревматологов России) [59].

Другим показанием для назначения колхицина является болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), связанная с отложением кристаллов основных фосфатов кальция (ОФК) [60–62], которые, как и кристаллы МУН, обладают способностью активировать NLRP3-инфламмосому.

4.2. Остеоартрит

Колхицин не относится к числу лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения остеоартрита (ОА) [63–65]. Результаты клинических исследований и их метаанализы не подтверждают эффективности колхицина для лечения ОА [66, 67]. Тем не менее, исследования в этом направлении целесообразно продолжить в аспекте выделения «воспалительного» (ИЛ-1-зависимого?) фенотипа данного патогенетически гетерогенного заболевания [68, 69]. Например, кристаллы ОФК и МУН часто выявляются в хрящевой ткани у пациентов с ОА, и их обнаружение ассоциируется с синтезом ИЛ-1 β и тяжестью ОА [70–72]. Кроме того, по данным исследования LoDoCo2 (Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease), длительный прием колхицина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ассоциируется с умеренным снижением потребности в протезировании коленного и тазобедренного суставов (отношение рисков (HR, hazard ratio) — 0,69; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,51–0,95) [73].

4.3. Семейная средиземноморская лихорадка

Семейная средиземноморская лихорадка (FMF, familial Mediterranean fever) — наиболее частое аутосомно-рецессивное аутовоспалительное заболевание, связанное с биаллельной мутацией гена *MEFV* (MEditerranean FeVer), кодирующего компонент инфламмосомы — пирин, приводящей к гиперпродукции ИЛ-1 β [74, 75]. Напомним, что FMF клинически проявляется рецидивирующей лихорадкой, серозитом, артритом и нередко осложняется развитием системного амилоидоза, ведущего к почечной недостаточности. Высокая эффективность колхицина (85–90%) в отношении предотвращения рецидивов лихорадки и серозита при FMF продемонстрирована в серии исследований [76, 77]. Примечательно, что эффективность колхицина обладает 70,2%-м положительным и 37,5%-м отрицательным предиктивными

значениями для диагностики FMF, что позволяет заподозрить его у пациентов без характерных мутаций гена *MEFV* [78]. У 5% пациентов с FMF имеет место резистентность к терапии колхицином, а у 20–40% — недостаточный клинический эффект. Предикторами резистентности к колхицину являются возраст, начало симптомов (<3 лет), высокая частота обострений до постановки диагноза, носительство мутации *MEFV* в экзоне 1 [79].

При недостаточной эффективности или плохой переносимости колхицина рекомендуется применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов ИЛ-1 (анакина, канакинумаб), позволяющих преодолеть резистентность к терапии и повысить приверженность к лечению пациентов с FMF [80].

4.4. Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом

Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом (PFAPA, periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) — аутовоспалительный синдром, является наиболее частой причиной рецидивирующей лихорадки у детей [81]. Предполагается, что схожесть патогенетических механизмов PFAPA и FMF [82] определяет эффективность профилактического приема колхицина при PFAPA [83].

4.5. Болезнь Бехчета и другие заболевания, протекающие с преимущественным поражением кожи и слизистых

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на половых органах, поражением глаз, суставов, ЖКТ, центральной нервной системы и других органов [84, 85], по спектру клинических проявлений и иммунологических нарушений напоминающий аутовоспалительную патологию [86]. Согласно рекомендациям EULAR [87–89], колхицин может использоваться для профилактики рецидивов кожно-слизистой патологии, в первую очередь узловатой эритемы и язв гениталий. В серии исследований отмечены положительные результаты применения колхицина при идиопатическом рецидивирующем афтозном стоматите [90].

Имеются данные об эффективности колхицина при широком спектре «аутовоспалительных» ИВЗ, протекающих с преимущественным поражением кожи, в том числе при буллезном эпидермолизе, синдроме Sweet (нейтрофильный дерматоз), хронической крапивнице, пурпуре Шенлейна — Геноха, рецидивирующем полихондрите [91], а также при недифференцированном аутовоспалительном синдроме [92, 93].

5. Кардиология

5.1. Перикардит

Перикардит — клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу распространенных форм заболеваний сердечно-сосудистой системы [94, 95] и при сопутствующем воспалении миокарда определяется как «миоперикардит». Обычно острый перикардит характеризуется доброкачественным течением. Однако у 15–30% пациентов после первого эпизода и более чем у 40% пациентов, перенесших повторное обострение, может развиваться идиопатический рецидивирующий

перикардит, характеризующийся неблагоприятным прогнозом, связанным с риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита. Патогенез перикардита связан с аутовоспалительными механизмами, в первую очередь с активацией NLRP3-инфламмосомы и гиперпродукцией ИЛ-1 β [22–24].

Примечательно, что именно перикардит был первым сердечно-сосудистым заболеванием, при котором была продемонстрирована эффективность колхицина (Rodríguez de la Serna A, 1987 год) [96]. Данные, касающиеся эффективности колхицина при перикардите, суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Эффективность колхицина при перикардите

Авторы	Характеристика исследования	Результаты
Перикардит		
Imazio M. et al. [97]	Проспективное рандомизированное открытое исследование (COPE); острый перикардит ($n=120$); длительность 3 мес.	Рецидивы: КОЛ – 10,7% Контроль – 32,3% ($p=0,004$; NNT=5) Персистирование симптомов: КОЛ – 12% Контроль – 37% ($p<0,01$)
Imazio M. et al. [98]	Проспективное рандомизированное открытое исследование (CORE); первый эпизод перикардита ($n=84$); длительность 6 мес.	Рецидивы: КОЛ + АСП – 24,0% Контроль (АСП) – 50,6% ($p=0,02$; NNT=4) Персистирование симптомов: КОЛ – 10% Контроль – 31% ($p=0,03$)
Imazio M. et al. [99]	Многоцентровое РПКИ (CORP); первый эпизод перикардита ($n=120$)	Рецидивы: КОЛ – 24,0% ПЛ – 55% ($p<0,01$) Персистирование симптомов: КОЛ – 23% Контроль – 53% ($p<0,01$)
Imazio M. et al. [100]	Многоцентровое РПКИ (CORP-2); рецидивирующий перикардит ($n=240$); длительность 18 мес.	Рецидивы: КОЛ – 22% ПЛ – 45% ($p<0,01$; NNT=6)
Imazio M. et al. [101]	Многоцентровое РПКИ (ICAP); острый перикардит ($n=240$); длительность 18 мес.	Рецидивы: КОЛ – 16,7% ПЛ – 37,3% ($p<0,00$; NNT=4) Персистирование симптомов: КОЛ – 19% ПЛ – 40% ($p<0,01$)
Sambola A. et al. [102]	Рандомизированное открытое исследование; острый перикардит ($n=110$); длительность 3 мес.	Рецидивы: КОЛ – 8% ПЛ – 13% ($p=n/d$)
Постперикардиотомный синдром		
Finkelstein Y. et al. [103]	Рандомизированное открытое исследование ($n=163$); длительность 3 мес.	Развитие ППС: КОЛ – 11% Контроль – 22% ($p=0,135$)
Imazio M. et al. [104]	Многоцентровое РПКИ (COPPS) ($n=360$); длительность 3 мес.	Развитие ППС: КОЛ – 9% Контроль – 21% ($p<0,01$)
Imazio M. et al. [105]	Многоцентровое РПКИ (COPPS-2) ($n=360$); длительность 1 мес.	Развитие ППС: КОЛ – 19% ПЛ – 29% ($p<0,01$)
Meurin P. et al. [106]	Многоцентровое РПКИ ($n=197$); длительность 2 нед.	Объем выпота (0–4 мм шкала) КОЛ – $1,1\pm 1,2$ мм ПЛ – $1,3\pm 1,3$ мм Поздняя тампонада: КОЛ – 7% ПЛ – 6% ($p=n/d$)
Pan T. et al. [107]	Открытое плацебо-контролируемое исследование ($n=132$)	Лечение КОЛ ассоциировалось со снижением постоперационных маркеров повреждения миокарда (сердечный тропонин, тропонин 1, МБ-фракция КФК) и концентрации ИЛ-6
Миоперикардит		
Collini V. et al. [108]	Ретроспективное когортное исследование ($n=175$)	Рецидивирование: КОЛ – 19,2% Контроль – 43,8% ($p=0,001$)

Примечание: COPE – Colchicine for Acute Pericarditis; КОЛ – колхицин; NNT – number needed to treat; CORE – Colchicine for Recurrent Pericarditis; АСП – аспирин; РПКИ – рандомизированное плацебо контролируемое исследование; CORP – Colchicine for Recurrent Pericarditis; ПЛ – плацебо; CORP-2 – Efficacy and Safety of Colchicine for Treatment of Multiple Recurrences of Pericarditis; ICAP – Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis; н/д – нет данных; ППС – постперикардиотомный синдром; COPPS – Colchicine for the Prevention of the Post-Pericardiotomy Syndrome; КФК – креатинфосфокиназа

Полученные данные свидетельствуют об эффективности колхицина у пациентов с первым [97, 100] и повторными [98, 99, 101] обострениями перикардита. Фактически только в одном исследовании были получены отрицательные результаты [102], которые могут быть связаны с его низкой «статистической мощностью» [10]. Как и при FMF, при так называемом «колхицин-резистентном» перикардите препаратами выбора являются ингибиторы ИЛ-1, в первую очередь анакинра, рилонацепт и отечественный препарат гофликицепт (Р-ФАРМ, Россия) [24].

Постперикардиотомный синдром (ППС) рассматривается как воспалительная патология, связанная с повреждением перикарда во время хирургических вмешательств, сходная с синдромом Дреслера [109, 110]. По данным метаанализа (10 РПКИ; $n=1991$) [111], применение колхицина ассоциировалось со снижением на 20,1% частоты рецидивов перикардита (относительный риск (ОР) – 0,5; NNT (number needed to treat) – 5). Кроме того, отмечено снижение частоты повторной госпитализации (NNT=22) и рецидивирования симптомов перикардита (через 72 ч) на 24,1% (NNT=56). Колхицин не эффективен при «невоспалительном» постоперационном перикардальном выпоте [106]. Прерывание лечения, связанное с нежелательными реакциями (НР), имело место у 6,7–20% пациентов.

Обсуждается применение колхицина при перикардите у детей, однако специальных исследований до сих пор не проводилось [112, 113].

Колхицин (в комбинации с аспирином или нестероидными противовоспалительными препаратами) включен в рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC, European Society of Cardiology) по лечению перикардита в качестве препарата «первой линии» (уровень доказательности 1А), при ППС (уровень доказательности В) и синдроме Дреслера (уровень доказательности С) [94].

5.2. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническая воспалительная патология сосудов, связанная с активацией врожденного и приобретенного иммунитета и характеризующаяся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток [2, 114, 115]. Субклиническое

(low-grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие кардиоваскулярных катастроф и летальности [116, 117]. Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза, особое внимание привлекает ИЛ-1 β , роль которого развития атеросклероза определяется многими механизмами: «прокоагулянтная» активность; усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию; пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток; образование NETs (neutrophil extracellular traps); активация клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом и др.

Результаты РПКИ CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study), продемонстрировавшие снижение частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения канакинумабом (моноклональные антитела к ИЛ-1 β), явились важнейшим подтверждением роли воспаления в целом и ИЛ-1 β в частности в патогенезе атеросклероза [118, 119]. По данным этого и многих других исследований, у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов увеличение базальной концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и ИЛ-6, отражающих развитие субклинического (low-grade) воспаления, ассоциируется с риском рецидивирования кардиоваскулярных осложнений [120–123]. Нормализация концентрации этих биомаркеров воспаления рассматривается как косвенное подтверждение потенциальной эффективности противовоспалительной терапии атеросклероза в целом и колхицина в частности и подтверждено в серии метаанализов [124–126].

Эффективность профилактического приема колхицина в отношении снижения риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов со стабильной ИБС и острым коронарным синдромом (ОКС) продемонстрирована во многих исследованиях (табл. 3). В зависимости от их конкретных целей основными «первичными конечными точками» были MACEs (major adverse cardiovascular events), ОКС, остановки сердца, ишемический инсульт, потребность в операциях по реваскуляризации миокарда и госпитализации. Длительность наблюдения за пациентами варьировала от 12 мес. до 3 лет и более. Поддерживающая доза колхицина в подавляющем большинстве исследований составляла 0,5 мг 1 раз в день или 0,5 мг 2 раза в день.

Таблица 3. Эффективность колхицина при заболеваниях, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов

Исследования	Характеристика	Результаты	Нежелательные реакции
Стабильная ишемическая болезнь сердца			
Nidorf S.M. et al. [127]	Проспективное рандомизированное открытое (LoDoCo) ($n=523$); длительность 3 года	Развитие ОКС: КОЛ – 5,3% Контроль – 16% ($p<0,001$; NNT=11; HR=0,33 [95% ДИ: 0,18–0,50])	Поражение ЖКТ – 2,5% Миалгии – 0,9% Миозит – 1 случай
Nidorf S.M. et al. [128]	Проспективное РПКИ (LoDoCo2) ($n=5522$); длительность 28,6 мес.	Кардиоваскулярные осложнения: КОЛ – 6,8% ПЛ – 9,6% ($p<0,001$; HR=0,69 [95% ДИ: 0,57–0,83])	Летальность, не связанная с ССЗ – 1,9% Миалгии – 21,2% Поражение ЖКТ – 15,4%
Острый коронарный синдром			
Tong D.C. et al. [129]	Проспективное РПКИ (COPS) ($n=795$); длительность 12 мес.	Кардиоваскулярные осложнения: КОЛ – 6,1% ПЛ – 9,5% ($p=0,09$)	Общая летальность: КОЛ – 8% ПЛ – 1% ($p=0,017$) Летальность, не связанная с ССЗ: КОЛ – 5% ПЛ – 0% ($p=0,024$)

Исследования	Характеристика	Результаты	Нежелательные реакции
Mewton N. et al. [130]	РПКИ, фаза II ($n=194$)	Размер ИМ по данным МРТ: КОЛ – 26 (16–44) g ПЛ – 28,5 (14–40) g ($p=0,87$)	Тромбоз ЛЖ: КОЛ – 22,2% ПЛ – 7,4% ($p=0,017$) Летальность, не связанная с ССЗ: КОЛ – 34,4% ПЛ – 10,1% ($p=0,0001$)
Острый инфаркт миокарда			
Tardif J.C. et al. [131]	РПКИ (COLCOT) ($n=4745$); длительность 22,6 мес.	Кардиоваскулярные осложнения: КОЛ – 5,5% ПЛ – 7,1% ($p=0,02$; HR=0,77 [95% ДИ: 0,61–0,96])	Пневмония: КОЛ – 0,9% ПЛ – 0,4% ($p=0,03$)
Рестеноз после коронарной ангиопластики			
O'Keefe J.H.Jr. et al. [132]	РПКИ ($n=130$); длительность 6 мес.	КОЛ – 46% ПЛ – 45%	ЖКТ-симптомы – 28%
Deftereos S. et al. [133]	РПКИ ($n=196$): СД2; длительность 6 мес.	КОЛ – 16% ПЛ – 33% ($p=0,00$; OR=0,38 [95% ДИ: 0,18–0,79]) Рестеноз (УЗИ): КОЛ – 24% ПЛ – 43% ($p=0,006$; OR=0,42 [95% ДИ: 0,22–0,81])	ЖКТ-симптомы: КОЛ – 16% ПЛ – 7% ($p=0,058$)
Shah B. et al. [134]	РПКИ (COLCHICINE-PCI) ($n=400$)	Постоперационные повреждения миокарда: КОЛ – 57,3% ПЛ – 64,2% ($p=0,19$)	ЖКТ-симптомы: КОЛ – 9,3% ПЛ – 3,2% ($p=0,001$)
Cole J. et al. [135]	РПКИ (COPE-PCI) ($n=75$): ИМ без подъема сегмента ST, стабильная стенокардия	«Малое» повреждение миокарда: КОЛ – 58% ПЛ – 85% ($p=0,01$) «Большое» повреждение миокарда: КОЛ – 31% ПЛ – 54% ($p=0,04$)	Нет данных
Мерцательная аритмия			
Imazio M. et al. [136]	РПКИ (COPPS) ($n=336$): любые операции на сердце; длительность 1 мес.	КОЛ – 12% ПЛ – 22% ($p=0,021$; RRR=0,45 [95% ДИ: 0,34–0,94])	ЖКТ-симптомы – 9,5%
Imazio M. et al. [137]	РПКИ (COPPS-2) ($n=360$): любые операции на сердце	КОЛ – 33,9% ПЛ – 41,7% Абсолютное различие – 7,8%	ЖКТ-симптомы – 14,4%
Sarzaem M. et al. [138]	РПКИ: коронарное шунтирование ($n=216$); длительность 6 мес.	КОЛ – 14,8% ПЛ – 30,6% ($p=0,006$)	Нет данных
Zarpelon C.S. et al. [139]	Проспективное открытое ($n=140$): коронарное шунтирование	КОЛ – 7,04% Контроль – 13,03% ($p=0,271$; RRR=0,46 [95% ДИ: 0,53–0,81])	Нет данных
Tabbalat R.A. et al. [140]	Проспективное открытое плацебо-контролируемое ($n=152$): коронарное шунтирование	КОЛ – 16% ПЛ – 18,3% ($p=0,88$; OR=0,88 [95% ДИ: 0,37–1,99])	ЖКТ-симптомы – 2,4%
Deftereos S. et al. [141]	РПКИ ($n=161$): изоляция легочной вены; длительность 3 мес.	КОЛ – 16% ПЛ – 33,5% ($p=0,01$; OR=0,38 [95% ДИ: 0,18–0,80])	ЖКТ-симптомы – 8,6%
Deftereos S. et al. [142]	РПКИ ($n=223$): изоляция легочной вены; длительность 3 мес.	КОЛ – 31,1% ПЛ – 49,5% ($p=0,01$; RRR=0,37 [95% ДИ: 0,26–0,81])	ЖКТ-симптомы – 9,7%
Conen D. et al. [143]	РПКИ (COP-AF) ($n=3209$): пациенты после торакальных хирургических операций	Мерцательная аритмия: КОЛ – 6,4% ПЛ – 7,5% ($p=0,22$) Повреждение миокарда: КОЛ – 18,3% ПЛ – 20,3% ($p=0,16$)	Сепсис и инфекции: КОЛ – 6,4% ПЛ – 5,2% ЖКТ-симптомы: КОЛ – 8,3% ПЛ – 2,4%
Shvartz V. et al. [144]	РПКИ (COCs) ($n=267$)	КОЛ – 18,6% ПЛ – 30,7% ($p=0,029$; OR=0,515 [95% ДИ: 0,0281–0,0943])	ЖКТ-симптомы: КОЛ – 7% ПЛ – 1,6% ($p=0,028$) Диарея: КОЛ – 25,7% ПЛ – 11,8% ($p=0,005$)

Инсульт, не связанный с кардиоэмболией

Kelly P. et al. [145]	Проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование (CONVINCE) ($n=3154$)	КОЛ – 9,9% Контроль – 11,7% ($p=0,12$; $HR=0,84$ [95% ДИ: 0,68–1,05]) КОЛ против ПЛ: снижение концентрации СРБ (28-й день, 1, 2 и 3 года) ($p<0,05$ во всех случаях)	Частота НЛР сходна в сравниваемых группах
Li J. et al. [146]	РПКИ (CHANCE-3) ($n=8343$)	КОЛ – 6,3% ПЛ – 6,5% ($p=0,79$)	КОЛ – 2,2% ПЛ – 2,1% ($p=0,83$)

Примечание: LoDoCo – Low-Dose Colchicine; OKC – острый коронарный синдром; КОЛ – колхицин; NNT – number needed to treat; HR – отношение рисков (hazard ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; РПКИ – рандомизированное плацебо контролируемое исследование; ПЛ – плацебо; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; COPS – Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome; ИМ – инфаркт миокарда; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛЖ – левый желудочек; COLCOT – Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ОР – отношение шансов (odds ratio); УЗИ – ультразвуковое исследование COLCHICINE-PCI – Colchicine in Patients after Percutaneous Coronary Intervention; COPE-PCI – Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention; COPPS – Colchicine for the Prevention of the Post-Pericardiotomy Syndrome; RRR – снижение относительного риска (relative risk reduction); ОР – относительный риск; COP-A – Colchicine for Prevention of Perioperative Atrial Fibrillation; COCS – Colchicine in Cardiac Surgery; CONVINCE – Colchicine for the Prevention of Vascular Recurrent Events in Non-Cardioembolic Stroke; СРБ – С-реактивный белок; CHANCE-3 – Colchicine in High-Risk Patients with Acute Minor-to-Moderate Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

В открытое пилотное исследование LoDoCo (Low-Dose Colchicine) [127] вошли пациенты ($n=532$) с клинически стабильной (в течение 6 мес. до включения в исследование) ИБС, подтвержденной при коронарной ангиографии. В течение 3 лет наблюдения в группе пациентов, получавших колхицин, частота ОКС, госпитализаций и ишемического инсульта (не связанного с тромбоэмболией) составила 5,3% и была статистически значимо ниже, чем в группе контроля – 16% ($p<0,001$).

В последующее многоцентровое двойное слепое РПКИ LoDoCo2 [128] было включено 5522 пациента с ИБС, подавляющее большинство из которых (94%) получали лечение статинами и оптимальную профилактическую терапию, согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с ИБС. Лечение колхицином ассоциировалось со снижением риска комбинированных «первичных конечных точек» (в течение в среднем 29 мес.), включая кардиоваскулярную летальность, инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт и потребность в реваскуляризации миокарда на 31% по сравнению с плацебо (6,8% в группе колхицина против 9,6% в группе плацебо; $p<0,0001$), в первую очередь за счет снижения частоты ИМ и реваскуляризации миокарда. В целом статистически значимые различия в риске летальности в сравниваемых группах не отмечены. Тем не менее, в группе пациентов, получавших колхицин, имело место умеренное увеличение частоты летальных исходов, не связанных с кардиоваскулярной патологией (53 события в группе колхицина и 35 событий в группе плацебо); частота злокачественных новообразований, инфекций (пневмонии) и поражения ЖКТ была сходной и ассоциировались с возрастом старше 65 лет [147]. Эффективность колхицина не зависела от наличия ИБС в анамнезе, продолжительности ИБС [148] и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [149]. Хотя частота впервые возникшего СД2 в группе пациентов, получавших колхицин и плацебо, не отличалась (1,5% и 2,2% соответственно; $p=0,10$), запланировано РПКИ CADENCE (The Canadian Study of Arterial Inflammation in Patients with Diabetes and Recent Vascular Events, Evaluation of Colchicine Effectiveness), целью которого является оценка влияния терапии колхицином на динамику биомаркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ-6), поражение сонных артерий и аорты с использованием позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) у пациентов с СД2 [150].

Данные о снижении риска кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения колхицином у пациентов со стабильной ИБС и материалы экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что ингибирование активации NLRP3-инфламмосомы колхицином ассоциируется с подавлением реперфузионных повреждений, связанных с ИМ, и размера зоны ИМ [151], послужили основанием для изучения эффектов колхицина у пациентов с ОКС. По данным пилотного исследования, у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST ($n=151$) лечение колхицином (в течение первых 12 часов) приводит к уменьшению размеров ИМ (по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием) [152]. Однако, по данным РПКИ LoDoCo-MI (Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction), в которое были включены 237 пациентов с острым ИМ, на фоне приема колхицина (0,5 мг в день) не отмечено снижения концентрации вчСРБ по сравнению с плацебо [153]. По данным РПКИ COPS (Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome) [129] ($n=795$), через 12 мес. частота летальных исходов (все случаи), ОКС, незапланированной реваскуляризации миокарда и инсульта у пациентов, получавших колхицин, не отличалась от таковой у пациентов, получавших плацебо ($p=0,09$). Поскольку только у 62 пациентов развились кардиоваскулярные осложнения, авторы полагают, что отрицательные результаты связаны в первую очередь с недостаточным числом пациентов, включенных в РПКИ COPS, по сравнению с COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo2.

В РПКИ COLCOT вошло 4745 пациентов, получавших колхицин или плацебо в течение 30 дней (в среднем 14 дней) после острого ИМ [131], подавляющее большинство из которых получали оптимальную антиатеросклеротическую терапию, включая статины. Длительность наблюдения составила 23 мес. В группе колхицина отмечено статистически значимое снижение частоты кардиоваскулярных осложнений (летальность, остановка сердца, ИМ, инсульт, госпитализации, связанные с необходимостью реваскуляризации) на 23% ($p=0,02$). Значения HR составили для кардиоваскулярной летальности 0,84 [95% ДИ: 0,46–1,52], для требующей реанимации остановки сердца – 0,83 [95% ДИ: 0,25–2,73], для ИМ – 0,91 [95% ДИ: 0,68–1,21], для инсульта – 0,26 [95% ДИ: 0,10–0,70], для urgentной госпитализации с целью реваскуляризации миокарда – 0,50 [95% ДИ: 0,31–0,81]. НР были минимальными,

за исключением увеличения частоты пневмонии в группе колхицина по сравнению с плацебо (0,9% и 0,4% соответственно; $p=0,03$)

Эффективность колхицина в отношении профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС была подтверждена в серии метаанализов [154–156]. В метаанализ Т. Chen и соавт. [154] вошло 14 исследований, включавших 13 235 пациентов с ИБС ($n=2$), ОКС ($n=5$), хирургическими операциями на сердце, среди которых 6654 пациента получали колхицин, а 6581 пациент составил группу контроля. В группе колхицина отмечено снижение встречаемости MACEs (отношение шансов (OR, odds ratio) – 0,65 [95% ДИ: 0,54–0,77]; $p<0,01$), новых эпизодов ОКС (OR=0,68 [95% ДИ: 0,57–0,81]; $p<0,01$), потребности в реваскуляризации миокарда (OR=0,65 [95% ДИ: 0,53–0,78]; $p<0,01$), инсульта (OR=0,51 [95% ДИ: 0,32–0,82]; $p<0,01$). Различий в отношении фибрилляции предсердий (OR=0,84 [95% ДИ: 0,68–1,04]; $p=0,11$), общей летальности (OR=1,06 [95% ДИ: 0,83–1,35]; $p=0,83$), кардиоваскулярной летальности (OR=0,77 [95% ДИ: 0,52–1,15]; $p=0,21$) не отмечено. Однако в группе колхицина отмечено увеличение частоты летальности, не связанной с кардиоваскулярной патологией (OR=1,44 [95% ДИ: 1,04–2,01]; $p=0,03$). Хотя частота гастроэнтерологических НР в группе колхицина была выше, чем в контроле (OR=2,08 [95% ДИ: 1,39–3,12]; $p<0,01$), симптомы быстро исчезали при временном прерывании лечения колхицином и хорошо переносились большинством пациентов. Лечение колхицином не сопровождалось увеличением частоты инфекционных осложнений (OR=1,42 [95% ДИ: 0,82–2,46]; $p=0,22$), пневмонии (OR=1,55 [95% ДИ: 0,58–4,18]; $p=0,39$), злокачественных новообразований (OR=0,98 [95% ДИ: 0,79–1,22]; $p=0,88$) и кровотечений (OR=1,14 [95% ДИ: 0,41–3,14]; $p=0,80$). По данным другого метаанализа [156], в которое вошло 8 исследований ($n=5872$), у пациентов с острым ИМ применение колхицина (доза 0,5 мг/день) приводило к статистически значимому снижению частоты тяжелых кардиоваскулярных осложнений (OR=0,56 [95% ДИ: 0,48–0,67]) с постепенным нарастанием эффективности при приеме колхицина ≥ 1 года и снижением концентрации вЧСРБ и нейтрофилов.

5.3. Рестеноз после ангиопластики коронарных артерий

Изучается эффективность колхицина в отношении воспаления у пациентов, перенесших чрескожные оперативные вмешательства на коронарных артериях. Имеются данные о том, что проведение этих вмешательств ассоциируется с быстрым (в течение 1 ч) увеличением концентрации сывороточных воспалительных биомаркеров [157, 158] и активацией NLRP3-инфламмосомы, (экспрессия генов *NLRP3*, *PYCARD*, *CASP1* и *IL1B*, каспазы 3, увеличение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-18) [159]. По данным РПКИ COLCHICINE-PCI (Colchicine in Patients after Percutaneous Coronary Intervention) [134], лечение колхицином не влияло на динамику биомаркеров повреждения миокарда ($p=0,19$), но ассоциировалось с менее выраженным увеличением концентрации ИЛ-6 ($p=0,02$) и вЧСРБ ($p=0,001$), чем в группе плацебо через 24 ч после оперативного вмешательства. В РПКИ COPE-PCI (Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention) [135] было установлено, что у пациентов

с ИМ без подъема сегмента ST и со стабильной стенокардией лечение колхицином приводило к статистически значимому снижению концентрации тропонина, ИЛ-1 β ($p=0,01$), ИЛ-6 ($p=0,02$), ИЛ-10 ($p=0,01$), интерферона γ ($p=0,01$), фактора некроза опухоли α ($p=0,02$) и числа лейкоцитов ($p=0,04$). Однако в процессе проспективного наблюдения (3,3 года) частота кардиоваскулярных осложнений в группах пациентов, получавших колхицин (32,5%) и плацебо (34,9%), не различалась [160].

5.4. Мерцательная аритмия

Профилактический эффект колхицина в отношении развития мерцательной аритмии (МА) после операций на сердце, абляции/изоляции легочной артерии и ИБС продемонстрирован во многих исследованиях и подтвержден их метаанализами [161–163]. По данным Х. Wang и соавт. [163], которые проанализировали результаты 12 исследований ($n=2297$), на фоне лечения колхицином отмечено статистически значимое снижение частоты постоперационной МА после кардиоваскулярной хирургии (OR=0,62 [95% ДИ: 0,49–0,78]; $p<0,0001$) и абляции легочной вены (OR=0,43 [95% ДИ: 0,30–0,62]; $p<0,0001$). Лечение колхицином в этой популяции пациентов ассоциировалось с риском развития НР (OR=2,81; 95% ДИ: 1,96–4,03; $p<0,00001$). Наиболее впечатляющие результаты получены в отношении снижения частоты постоперационной МА в исследованиях COPPS (Colchicine for the Prevention of the Post-Pericardiotomy Syndrome) [136] и COCS (Colchicine in Cardiac Surgery) [144], хотя данные других исследований были нейтральными или отрицательными [143]. У пациентов с ИБС антиаритмический эффект колхицина отсутствовал (HR=0,86 [95% ДИ: 0,69–1,06]; $p=0,16$) [161], что соответствует материалам субанализа материалов РПКИ COLCOT и LoDoCo2.

5.5. Инсульт

Роль воспаления и возможности противовоспалительной терапии инсульта широко обсуждаются в литературе [164]. Результаты РПКИ COLCOT и метаанализов позволяют обсуждать профилактический эффект колхицина в отношении риска инсульта [165–167]. Снижение риска инсульта на фоне приема колхицина отмечено у пациентов с СД2 (в сочетании с подагрой и без нее) [168]. Хотя, по данным недавно проведенных РПКИ, лечение колхицином не приводило к снижению частоты инсульта [145, 146], обращают на себя внимание их вероятные ограничения. Например, в РПКИ CHANCE-3 (Colchicine in High-Risk Patients with Acute Minor-to-Moderate Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack) были включены только пациенты с увеличением концентрации вЧСРБ, что, учитывая временную динамику, потенциально могло привести к позднему назначению терапии колхицином, а продолжительность терапии колхицином была относительно короткой.

5.6. Сердечная недостаточность

Представляют интерес исследования, касающиеся эффективности колхицина у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), развитие которой связывают с хроническим воспалением, в том числе ассоциирующимся

с активацией NLRP3-инфламмасы [169]. Хотя данные РПКИ не подтвердили эффективность терапии колхицином в отношении улучшения класса по NYHA (New York Heart Association) (у 14% — в группе колхицина, у 11% — в группе плацебо; $p=0,365$), у пациентов, получавших колхицин, отмечено статистически значимое снижение концентрации вЧСРБ ($-5,1$ мг/л) и ИЛ-6 ($-4,8$ пг/мл) ($p<0,001$ в обоих случаях) [170]. Представляет интерес запланированное в России РПКИ, касающиеся влияния терапии колхицином на биомаркеры, отражающие развитие воспаления и фиброза у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, включая вЧСРБ и sST2 (soluble suppression of tumorigenicity 2), диастолическую дисфункцию желудочков, объемные характеристики левого предсердия [171]. В другом РПКИ COLpEF (Effects of COLchicine on inflammation, myocardial damage and microvascular dysfunction in heart failure with Preserved Ejection Fraction) планируется изучить эффекты терапии колхицином в отношении динамики уровня вЧСРБ, NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), тропонина, коронарного резерва с использованием ПЭТ-КТ и оценки функционального класса СН (по NYHA) [172]. Кроме того, по данным экспериментальных исследований, колхицин, подавляя активацию NLRP3-инфламмасы за счет индукции экспрессии SIRT2 (Sirtuin), замедляет развитие индуцированной доксорубицином дилатационной кардиомиопатии у мышей [173].

5.7. Аневризма брюшной аорты

Аневризма брюшной аорты (АБА) — хроническое воспалительное заболевание сосудистой стенки, связанное с активацией NLRP3-инфламмасы [174]. По данным экспериментальных исследований, колхицин тормозит развитие аневризмы за счет подавления активации NLRP3-инфламмасы [175, 176], что может являться основанием для проведения клинических исследований колхицина в отношении профилактики и лечения АБА.

5.8. Воспалительные заболевания

По данным ретроспективного анализа пациентов с подагрой [177, 178] и FMF [179], длительный профилактический прием колхицина приводит к снижению частоты ИБС. Например, у пациентов с подагрой ($n=1002$) на фоне приема колхицина отмечено снижение риска кардиоваскулярных осложнений (ИМ, инсульт, транзиторные ишемические атаки) на 49% и летальности — на 79% [180]. Однако, по данным метаанализа, включившего 4 наблюдательных исследования ($n=10026$), у пациентов с подагрой, получавших терапию колхицином, риск ИМ ($OR=0,71$ [95% ДИ: 0,36–1,39]), потребности в оперативном лечении у пациентов, получавших терапию колхицином и не получавших лечение этим препаратом, была сходной [181], но прием колхицина ассоциировался со снижением риска общей летальности ($OR=0,58$ [95% ДИ: 0,43–0,79]). В недавнем проспективном исследовании, в которое вошло 1638 пациентов с подагрой (355 — с ИБС), прием колхицина ассоциировался со снижением кумулятивной частоты кардиоваскулярных осложнений ($p=0,01$) [182]. По нашим предварительным данным, лечение колхицином ассоциируется со снижением риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов с БДПК [183].

6. Коронавирусная болезнь 2019

Прогресс в изучении роли иммунологических нарушений в развитии COVID-19 [5, 184] привлек внимание к применению противовоспалительных препаратов [185], в том числе колхицина [186, 187]. По данным метаанализа 8 исследований (16 488 пациентов, среди которых 8146 получали лечение колхицином, а 8146 составили группу контроля), лечение колхицином ассоциируется со значительным снижением летальности ($OR=0,35$ [95% ДИ: 0,15–0,79]), потребности в терапии кислородом ($OR=0,07$ [95% ДИ: 0,02–0,27]; $p=0,000024$), но не влияет потребность в госпитализации, искусственной вентиляции легких и на время пребывания в стационаре [188]. Среди пациентов с подтвержденным использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики COVID-19 лечение колхицином ассоциировалось со снижением риска госпитализации ($OR=0,75$ [95% ДИ: 0,57–0,99]; $p=0,042$). Однако в последующем эффективность колхицина в отношении улучшения прогноза у пациентов с COVID-19 не подтвердилась [189–191], хотя обращалось внимание на то, что среди пациентов с COVID-19 колхицин более эффективен у мужчин и у пациентов с СД2 [190]. Колхицин не снижает частоту повреждения миокарда у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [192]. Поэтому в настоящее время колхицин не включен в рекомендации по лечению COVID-19 [185].

Тем не менее, учитывая фундаментальную роль активации NLRP3-инфламмасы в развитии иммунотромбоза при COVID-19 [193], вопрос о перспективах применения колхицина у пациентов с COVID-19, особенно с пост-COVID-19-синдромом, и у имеющих коморбидную патологию остается открытым. Очевидно, что назначение колхицина оправдано у пациентов с перикардитом, являющимся нередким осложнением COVID-19 [194]. По данным когортного исследования пациентов с ПЦР-положительной инфекцией SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ($n=13435$) и пациентов без признаков инфекции ($n=26870$), в группе SARS-CoV-2-позитивных пациентов в течение года наблюдения отмечено нарастание риска кардиоваскулярных осложнений, включая нарушение ритма сердца ($OR=2,35$), ишемического инсульта ($OR=2,17$), ИБС ($OR=1,78$), СН ($OR=1,97$) [195], а по данным других авторов — миокардита [196] и инсульта [197]. В целом развитие пост-COVID-19-синдрома ассоциируется со стойким увеличением концентрации СРБ, ИЛ-6 и других биомаркеров воспаления [198–200]. Профилактический прием колхицина снижает риск обострения подагрического артрита (на 47%) на фоне вакцинации против COVID-19 [201]. Имеются данные о снижении частоты кардиоваскулярной патологии (осложнения атеросклероза, перикардит, эндокардит, миокардит, кардиомиопатия, сердечная аритмия, сердечная недостаточность) на фоне лечения колхицином у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, связанными с вирусной инфекцией, в том числе с COVID-19 [202]. Все это вместе взятое обосновывает целесообразность применения колхицина при пост-COVID-19-синдроме для профилактики кардиоваскулярных осложнений, патогенетически связанных с иммунными механизмами COVID-19 [203].

7. Обсуждение

Расширение показаний (репозиционирование) для применения колхицина в направлении профилактики кардиоваскулярных осложнений следует рассматривать как одно из крупных событий медицины XXI века. История колхицина в определенной степени напоминает историю ацетилсалициловой кислоты (аспирин), которая, как и колхицин, является «природным» продуктом (присутствует в коре ивы). Оба препарата известны с античных времен (упоминаются в египетских папирусах и записях Гиппократов), уменьшают боль и воспаление суставов. Благодаря открытию фермента циклооксигеназы (ЦОГ) был расшифрован фундаментальный механизм антитромботической активности аспирина (ингибитор ЦОГ-1), что послужило основой для формирования нового направления в кардиологии – профилактики тромбозов (иммунотромбоза) при атеросклеротическом поражении сосудов [204]. Расшифровка роли тромбозов как важнейшего механизма развития атеросклероза и его осложнений создала предпосылки для разработки концепции противовоспалительной терапии [205]. В рамках этой концепции, с точки зрения как клинических, так и фармакоэкономических [206] перспектив, важное место может занять терапия низкими дозами колхицина (0,5 мг 1 или 2 раза в сут), дополняющая эффекты аспирина, статинов и антигипертензивных препаратов. Суммарный анализ материалов основных РПКИ свидетельствует о снижении (на 31%) частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС (HR=0,69 [95% ДИ: 0,57–0,83]; $p<0,001$), в том числе перенесших ИМ (на 23%) (HR=0,77 [95% ДИ: 0,61–0,96]; $p=0,02$). По данным мета-анализа, применение низких доз колхицина ассоциируется со значительным снижением (на 33%) частоты ИМ, ишемического инсульта (HR=0,54 [95% ДИ: 0,34–0,86]), потребности в реваскуляризации и кардиоваскулярной летальности (HR=0,67 [95% ДИ: 0,55–0,82]) [166]. Непрямое сравнение результатов РПКИ колхицина и других

препаратов с различными механизмами действия (гиполипидемических и противовоспалительных), использовавшихся (в дополнение к терапии статинами) для профилактики кардиоваскулярных катастроф, подтверждает положение о высокой эффективности терапии колхицином (табл. 4).

Положительный профилактический эффект колхицина не зависел от наличия ИБС в анамнезе и сроков развития ОКС (в течение 6–12 мес., 24 мес. – 7 лет или более 7 лет до начала терапии) [147]. Влияние на общую летальность в целом было нейтральным (HR=1,08 [95% ДИ: 0,71–1,62]), а тенденция к ее умеренному увеличению не была связана с какими-либо специфическими причинами или HR [147].

Эти данные свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов с ИБС могут быть потенциальными кандидатами для назначения колхицина в низких дозах [210, 211]. Предполагается, что у пациентов с «резидуальным воспалительным риском» (увеличением концентрации вЧСРБ >2 мг/л при нормальном уровне липидов) эффективность терапии колхицином может быть выше, чем у пациентов с нормальной концентрацией вЧСРБ [212, 213]. В частности, у пациентов, вошедших в РПКИ COLCOT и LoDoCo2, средняя концентрация вЧСРБ была умеренно повышена (3,5 мг/л и 4,5 мг/л соответственно). Профилактическое назначение колхицина не показано у пациентов с ИВЗ (например, с ревматоидным артритом), получающих терапию другими противовоспалительными препаратами, снижающими риск кардиоваскулярных осложнений [214, 215] и семейной гиперхолестеринемией [213]. Представляется обоснованным применение колхицина у пациентов с пост-COVID-19-синдромом, а также, вероятно, с подагрой и ОА, однако показания к терапии и ее потенциальная эффективность требуют дальнейших исследований.

Общие показания для назначения колхицина суммированы в таблице 5.

Таблица 4. Снижение риска кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения различными препаратами в сочетании с статинами по данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Исследование	Характеристика исследований	Результаты	Относительное уменьшение риска MACE
IMPROVE-IT [207]	Острый коронарный синдром ($n=18144$)	Статины + эзетимид – 32,7% Статины – 34,7% (HR=0,936; [95% ДИ: 0,89–0,99]; $p=0,016$)	5%
FOURIER [208]	Ишемическая болезнь сердца ($n=27564$)	Эволокумаб – 9,8% ПЛ – 11,3% (HR=0,85 [95% ДИ: 0,79–0,92]; $p<0,001$)	15%
ODYSSEY [209]	Острый коронарный синдром ($n=18924$)	Алирокумаб – 9,5% ПЛ – 11,1% (HR=0,85 [95% ДИ: 0,78–0,93]; $p<0,001$)	16%
CANTOS [118]	Ишемическая болезнь сердца (после ИМ) ($n=10061$)	Канакинумаб (HR=0,86 [95% ДИ: 0,75–0,99]; $p=0,031$)	15–17%
COLCOT [131]	Ишемическая болезнь сердца (после ИМ) ($n=4745$)	КОЛ – 5,5% ПЛ – 7,1% (HR=0,77 [95% ДИ: 0,61–0,96]; $p=0,02$)	23%
LoDoCo2 [128]	Ишемическая болезнь сердца ($n=5522$)	КОЛ – 6,8% ПЛ – 9,6% (HR=0,69 [95% ДИ: 0,57–0,83]; $p<0,001$)	33%

Примечание: MACE – major adverse cardiovascular event; IMPROVE-IT – The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; HR – отношение рисков (hazard ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ПЛ – плацебо; FOURIER – Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; ODYSSEY – Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab; CANTOS – Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study; IR – incidence rate; COLCOT – Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial; КОЛ – колхицин; LoDoCo2 – Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease

Таблица 5. Показания для назначения колхицина [13, 216, 217]

Заболевания	Показания	Дозы	Длительность терапии
Подагра	Лечение	1,0 мг, затем по 0,5 мг (через 1 ч)	6 мес. и более
	Профилактика обострения на фоне уратснижающей терапии	0,5 мг 1 раз в сутки	
Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция	Острый артрит	1,0 мг, затем по 0,5 мг (через 1 ч)	Длительно
	Профилактика артрита	0,5/0,6 мг/сут.	
Острый и рецидивирующий перикардит	Лечение	0,5–1,0 мг/сут.	Длительно
Семейная средиземноморская лихорадка и другие аутовоспалительные синдромы	Лечение	До 2,4 мг/сут. (для взрослых)	Длительно
Болезнь Бехчета	Лечение	0,5 мг/сут	Длительно
Фибрилляция предсердий	Профилактика и лечение	0,5 мг 2 раза в сутки	Длительно
Ишемическая болезнь сердца		0,5 мг 1 или 2 раза в сутки	Длительно

Длительное применение колхицина в низкой дозе у пациентов с нормальной функцией почек и печени и при сочетании использовании с большинством лекарственных препаратов характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью; негативного влияния на функцию почек и печени, развитие когнитивных расстройств, кровотечений, нарушение заживления ран, фертильность, развитие осложнений во время беременности, развитие злокачественных новообразований, сепсиса, цитопений и миелотоксичности не наблюдается [13, 218, 219]. При инициации терапии нередко возникает умеренно выраженная диарея. Получены данные о том, что прием колхицина ассоциируется со снижением риска злокачественных новообразований, в том числе колоректального рака [220]. Ранее сходный эффект в отношении снижения риска колоректального рака был обнаружен на фоне приема аспирина [221]. Как уже отмечалось, следует избегать применения колхицина в сочетании с ингибиторами P-gp/CYP2A4 (кларитромицин, кетоконазол, флюконазол, циклоспорин, ритонавир и др.). Противопоказаниями для назначения колхицина являются нарушение функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин), печени (увеличение уровней аспарагиновой и аланиновой трансфераз более 3 верхних границ нормы) [218].

В отношении безопасности применения колхицина в реальной клинической практике особое внимание следует обратить на узкий терапевтический индекс колхицина, что определяет возможность развития фатального отравления при приеме высокой дозы препарата (>0,5 мг/кг) [13]. Это свидетельствует о необходимости строгого рецептур-

ного учета назначения колхицина и проведения специальных образовательных программ для врачей и пациентов.

Поскольку только снижение концентрации ХС-ЛПНП не позволяет устранить риск кардиоваскулярных осложнений [222], комбинированная гиполипидемическая, антикоагулянтная и противовоспалительная терапия, обладая синергическими антиатеросклеротическими и антитромботическими эффектами, в XXI веке должна занять ведущее место в профилактике и лечении атеросклероза [211, 223]. В настоящее время колхицин рекомендован Европейской ассоциацией кардиологов [224] и Министерством здравоохранения Канады [225] для вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений, особенно в группах высокого риска.

Окажется ли колхицин «новым аспирином», мы узнаем в ближайшем будущем.

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

- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397–420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8
- Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
- GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100–2132. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2
- Насонов ЕЛ. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32–54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia =*

- Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54 [In Russ.]]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-32-54
6. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *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
 7. Fugger L, Jensen LT, Rossjohn J. Challenges, progress, and prospects of developing therapies to treat autoimmune diseases. *Cell*. 2020;181(1):63-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.007
 8. Roubille F, Kritikou E, Busseuil D, Barrere-Lemaire S, Tardif JC. Colchicine: An old wine in a new bottle? *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12(1):14-23. doi: 10.2174/1871523011312010004
 9. Hartung EF. History of the use of colchicum and related medications in gout; with suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*. 1954;13(3):190-200. doi: 10.1136/ard.13.3.190
 10. Imazio M, Agrimi C, Cescon L, Panzoli G, Collini V, Sinagra G. Colchicine for the treatment of the spectrum of cardiovascular diseases: Current evidence and ongoing perspectives. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2024;25(9):653-663. doi: 10.2459/JCM.0000000000001647
 11. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in cardiovascular disease: In-depth review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056171
 12. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):659-663. doi: 10.2174/138161282466618012
 13. Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, Dalbeth N, Barclay M. Colchicine: The good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):936-944. doi: 10.1093/rheumatology/kead625
 14. Stack J, Ryan J, McCarthy G. Colchicine: New insights to an old drug. *Am J Ther*. 2015;22(5):e151-e157. doi: 10.1097/01.mjt.0000433937.07244.e1
 15. Zhang FS, He QZ, Qin CH, Little PJ, Weng JP, Xu SW. Therapeutic potential of colchicine in cardiovascular medicine: A pharmacological review. *Acta Pharmacol Sin*. 2022;43(9):2173-2190. doi: 10.1038/s41401-021-00835-w
 16. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407-420. doi: 10.1038/nri.2016.58
 17. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):612-632. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
 18. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
 19. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: Biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):448-463. doi: 10.1038/s41584-022-00797-1
 20. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105092. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105092
 21. Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(4):219-237. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3
 22. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, Mezzaroma E, Carbone S, Narayan P, et al. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: Potential for therapeutic approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(2):137-150. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.11.016
 23. Vecchié A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, Dentali F, Abbate A, Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in pericardial disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):157. doi: 10.1007/s11886-021-01589-x
 24. Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Полкова 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
 25. Potere N, Abbate A, Kanthi Y, Carrier M, Toldo S, Porreca E, et al. Inflammasome signaling, thromboinflammation, and venous thromboembolism. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(9):1245-1261. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.03.017
 26. Del Buono MG, Bonaventura A, Vecchié A, Moroni F, Golino M, Bressi E, et al. Pathogenic pathways and therapeutic targets of inflammation in heart diseases: A focus on interleukin-1. *Eur J Clin Invest*. 2024;54(2):e14110. doi: 10.1111/eci.14110
 27. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, Silva-Pereira C, Albino-Teixeira A, Sousa T. Inflammation in human heart failure: Major mediators and therapeutic targets. *Front Physiol*. 2021;12:746494. doi: 10.3389/fphys.2021.746494
 28. Dobrev D, Heijman J, Hiram R, Li N, Nattel S. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: A novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(3):145-167. doi: 10.1038/s41569-022-00759-w
 29. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):694-703. doi: 10.1038/s41577-021-00588-x
 30. Taylor EW. The mechanism of colchicine inhibition of mitosis I. Kinetics of inhibition and the binding of H³-colchicine. *J Cell Biol*. 1965;25(1 Suppl):145-160. doi: 10.1083/jcb.25.1.145
 31. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi: 10.1038/nature04516
 32. Robertson S, Martínez GJ, Payet CA, Barraclough JY, Celermajer DS, Bursill C, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(14):1237-1246. doi: 10.1042/CS20160090
 33. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454-460. doi: 10.1038/ni.2550
 34. Marques-da-Silva C, Chaves MM, Castro NG, Coutinho-Silva R, Guimaraes MZ. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X₂ and P2X₇ receptor-expressing cells: Implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol*. 2011;163(5):912-926. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x
 35. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, et al. Colchicine Attenuates inflammation beyond the inflammasome in chronic coronary artery disease: A LoDo-Co2 proteomic substudy. *Circulation*. 2020;142(20):1996-1998. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050560
 36. Suryono S, Rohman MS, Widjajanto E, Prayitnaningsih S, Wihastuti TA, Oktaviono YH. Effect of colchicine in reducing MMP-9, NOX2, and TGF- β 1 after myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):449. doi: 10.1186/s12872-023-03464-9
 37. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, Cheung FK, Chen J, Fantoni G; CHI Consortium, et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: Results from a pilot randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(8):1793-1799. doi: 10.1038/s41366-020-0598-3
 38. Silvis MJM, Fiolet ATL, Opstal TSJ, Dekker M, Suquilandá D, Zivkovic M, et al. Colchicine reduces extracellular vesicle NLRP3 inflammasome protein levels in chronic coronary disease:

- A LoDoCo2 biomarker substudy. *Atherosclerosis*. 2021;334:93-100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.005
39. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
 40. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994-1002. doi: 10.1172/JCI118147
 41. Vaidya K, Tucker B, Kurup R, Khandkar C, Pandzic E, Barraclough J, et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(1):e018993. doi: 10.1161/JAHA.120.018993
 42. Tan Y, Bao X, Li Y, Song G, Lu H, Sun X, et al. Colchicine attenuates microvascular obstruction after myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the proliferation of neutrophil in bone marrow. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023 Dec 8. doi: 10.1007/s10557-023-07528-y
 43. Cimmino G, Tarallo R, Conte S, Morello A, Pellegrino G, Loffredo FS, et al. Colchicine reduces platelet aggregation by modulating cytoskeleton rearrangement via inhibition of cofilin and LIM domain kinase 1. *Vascul Pharmacol*. 2018;111:62-70. doi: 10.1016/j.vph.2018.09.004
 44. Shah B, Allen N, Harchandani B, Pillinger M, Katz S, Sedlis SP, et al. Erratum to: Effect of colchicine on platelet-platelet and platelet-leukocyte interactions: A pilot study in healthy subjects. *Inflammation*. 2016;39(1):501. doi: 10.1007/s10753-015-0266-2
 45. Cirillo P, Tagliatala V, Pellegrino G, Morello A, Conte S, Di Serafino L, et al. Effects of colchicine on platelet aggregation in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):468-472. doi: 10.1007/s11239-020-02121-8
 46. Abideen ZU, Pathak DR, Sabanci R, Manu M, Abela GS. The effect of colchicine on cholesterol crystal formation, expansion and morphology: A potential mechanism in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1345521. doi: 10.3389/fcvm.2024.1345521
 47. Schwarz N, Fernando S, Chen YC, Salagaras T, Rao SR, Liyanage S, et al. Colchicine exerts anti-atherosclerotic and -plaque-stabilizing effects targeting foam cell formation. *FASEB J*. 2023;37(4):e22846. doi: 10.1096/fj.202201469R
 48. Zuriaga MA, Yu Z, Matesanz N, Truong B, Asensio-Lopez MC, Uddin MM, et al. Colchicine prevents accelerated atherosclerosis development in TET2-mutant clonal hematopoiesis. *Eur Heart J*. 2023;4(Suppl 2), ehad655.3264. doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.3264
 49. Meyer-Lindemann U, Mauersberger C, Schmidt AC, Moggio A, Hinterdobler J, Li X, et al. Colchicine impacts leukocyte trafficking in atherosclerosis and reduces vascular inflammation. *Front Immunol*. 2022;13:898690. doi: 10.3389/fimmu.2022.898690
 50. Weng JH, Koch PD, Luan HH, Tu HC, Shimada K, Ngan I, et al. Colchicine acts selectively in the liver to induce hepatokines that inhibit myeloid cell activation. *Nat Metab*. 2021;3(4):513-522. doi: 10.1038/s42255-021-00366-y
 51. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y
 52. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev*. 2010;233(1):218-232. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00860.x
 53. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014;36(10):1465-1479. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017
 54. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, Schlesinger N, Buchbinder R. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD006190. doi: 10.1002/14651858.CD006190.pub3
 55. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al.; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447-1461. doi: 10.1002/acr.21773
 56. Елисеєв МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
 57. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
 58. Елисеєв МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
 59. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Clinical guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
 60. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases – beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):592-602. doi: 10.1038/s41584-018-0078-5
 61. Владимиров СА, Елисеєв МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746-752. [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746-752 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752
 62. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):571-575. doi: 10.1136/ard.2010.139360
 63. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142
 64. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, Avasthi S, Bannuru RR, Chevalier X, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800
 65. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
 66. Singh A, Molina-Garcia P, Hussain S, Paul A, Das SK, Leung YY, et al. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Clin Rheumatol*. 2023;42(3):889-902. doi: 10.1007/s10067-022-06402-w
 67. Davis CR, Ruediger CD, Dyer KA, Lester S, Graf SW, Kroon FPB, et al. Colchicine is not effective for reducing osteoarthritic hand pain compared to placebo: A randomised, placebo-controlled trial (COLAH). *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(2):208-214. doi: 10.1016/j.joca.2020.11.002
 68. Vincent TL. IL-1 in osteoarthritis: Time for a critical review of the literature. *F1000Res*. 2019;8. pii: F1000 Faculty Rev-934. doi: 10.12688/f1000research.18831.1
 69. Mobasheri A, van Spil WE, Budd E, Uzielienė I, Bernotienė E, Bay-Jensen AC, et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug

- development: Biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(1):80-89. doi: 10.1097/BOR.0000000000000567
70. Conway R, McCarthy GM. Calcium-containing crystals and osteoarthritis: An unhealthy alliance. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(3):13. doi: 10.1007/s11926-018-0721-9
 71. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, Scanu A, Galozzi P, Tauro L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2847-2853. doi: 10.1007/s10067-018-4166-3
 72. McAllister MJ, Chemaly M, Eakin AJ, Gibson DS, McGilligan VE. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(5):612-619. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.901
 73. Heijman MWJ, Fiolet ATL, Mosterd A, Tijssen JGP, van den Bemt BJJ, Schut A, et al. Association of low-dose colchicine with incidence of knee and hip replacements: Exploratory analyses from a randomized, controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2023;176(6):737-742. doi: 10.7326/M23-0289
 74. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol*. 2017;8:253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253
 75. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9584. doi: 10.3390/ijms24119584
 76. Yin X, Tian F, Wu B, Xu T. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893
 77. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
 78. Ozaltin F, Bilginer Y, Gülhan B, Bajin I, Erdogan O, Hayran M, et al. Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2014;33(7):969-674. doi: 10.1007/s10067-014-2598-y
 79. Batu ED, Şener S, Arslanoglu Aydin E, Aliyev E, Bagrul İ, Türkmen Ş, et al. A score for predicting colchicine resistance at the time of diagnosis in familial Mediterranean fever: Data from the TURPAID registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):791-797. doi: 10.1093/rheumatology/kead242
 80. Kilic B, Guler Y, Azman FN, Bostanci E, Ugurlu S. Efficacy and safety of anti-interleukin-1 treatment in familial Mediterranean fever patients: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):925-935. doi: 10.1093/rheumatology/kead514
 81. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):471-474. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.005
 82. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: Shared features and main differences. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):29-36. doi: 10.1007/s00296-018-4105-2
 83. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: A narrative review. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):11-17. doi: 10.1007/s10067-018-4361-2
 84. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: A contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):119. doi: 10.1038/nrrheum.2018.3
 85. Алекберова ЗС. Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):5-8. [Alekbérova ZS. Silk road disease: From legends to the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):5-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-1-4
 86. Gul A. Pathogenesis of Behçet's disease: Autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-418. doi: 10.1007/s00281-015-0502-8
 87. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):752-762. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.008
 88. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
 89. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева Р.Г. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133-141. [Lisitsyna TA, Alekbérova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-141 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141
 90. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med*. 2010;33(3):E189-E195. doi: 10.25011/cim.v33i3.13725
 91. Dastoli S, Nisticò SP, Morrone P, Patruno C, Leo A, Citraro R, et al. Colchicine in managing skin conditions: A systematic review. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):294. doi: 10.3390/pharmaceutics14020294
 92. Welzel T, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Colchicine – an effective treatment for children with a clinical diagnosis of autoinflammatory diseases without pathogenic gene variants. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):142. doi: 10.1186/s12969-021-00588-0
 93. Kuemmerle-Deschner JB, Schock AL, Hansmann S, Benseler S. Colchicine: An effective treatment option for unclassified autoinflammatory diseases in children. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 9):2277.
 94. 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). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
 95. Арутюнов ГП, Палеев ФН, Тарловская ЕИ, Моисеева ОМ, Арутюнов АГ, Козиолова НА, и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):101. [Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, Moiseeva OM, Arutyunov AG, Kozioleva NA, et al. Pericarditis. Clinical Guidelines 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5398
 96. Rodríguez de la Serna A, Guindo Soldevila J, Martí Claramunt V, Bayés de Luna A. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet*. 1987;2(8574):1517. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92641-9
 97. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demicheli B, Pomari F, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: Results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112(13):2012-2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738
 98. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: Results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(17):1987-1991. doi: 10.1001/archinte.165.17.1987
 99. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, et al.; CORP (COLchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):409-414. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359

100. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al.; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522-1528. doi: 10.1056/NEJMoA1208536
101. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9936):2232-2237. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
102. Sambola A, Roca Luque I, Mercé J, Alguersuari J, Francisco-Pascual J, García-Dorado D, et al. Colchicine administered in the first episode of acute idiopathic pericarditis: A randomized multicenter open-label study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(9):709-716. doi: 10.1016/j.rec.2018.11.016
103. Finkelstein Y, Shemesh J, Mahlab K, Abramov D, Bar-El Y, Sagie A, et al. Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome. *Herz*. 2002;27(8):791-794. doi: 10.1007/s00059-002-2376-5
104. Imazio M, Trinchero R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al.; COPPS Investigators. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2749-2754. doi: 10.1093/eurheartj/ehq319
105. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al.; COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of post-pericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: The COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-1023. doi: 10.1001/jama.2014.11026
106. Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, Pereira H, Pavy B, Iliou MC, et al.; French Society of Cardiology. Colchicine for postoperative pericardial effusion: A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Heart*. 2015;101(21):1711-1716. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307827
107. Pan T, Jiang CY, Zhang H, Han XK, Zhang HT, Jiang XY, et al. The low-dose colchicine in patients after non-CABG cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care*. 2023;27(1):49. doi: 10.1186/s13054-023-04341-9
108. Collini V, De Martino M, Andreis A, De Biasio M, Gaspard F, Paneva E, et al. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of myopericarditis. *Heart*. 2024;110(10):735-739. doi: 10.1136/heartjnl-2023-323484
109. van Osch D, Nathoe HM, Jacob KA, Doevendans PA, van Dijk D, Suyker WJ, et al. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: A systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(6):456-467. doi: 10.1111/eci.12764
110. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Spodick DH, Adler Y. Post-pericardiotomy syndrome: A proposal for diagnostic criteria. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(5):351-353. doi: 10.2459/JCM.0b013e328353807d
111. Lutschinger LL, Rigopoulos AG, Schlattmann P, Matakis M, Sedding D, Schulze PC, et al. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):207. doi: 10.1186/s12872-019-1190-4
112. Alsabri M, Elsayed SM, Elsnhory AB, Abouelmagd K, Ayyad M, Alqeeq BF, et al. Efficacy and safety of colchicine in pediatric pericarditis: A systematic review and future directions. *Pediatr Cardiol*. 2024 Jul 30. doi: 10.1007/s00246-024-03606-6
113. Somani N, Breur H. The efficacy of corticosteroids, NSAIDs, and colchicine in the treatment of pediatric postoperative pericardial effusion. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(2):279-289. doi: 10.1007/s00246-022-02820-4
114. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-1143. doi: 10.1161/hc0902.104353
115. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071-2081. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043
116. Libby PJ. An interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: Biological basis of CANTOS and beyond. *J Amer Coll Cardiol*. 2017;70(18):2278-2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
117. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-156. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306656
118. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoA1707914
119. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: Perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890514-12
120. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106806. doi: 10.1016/j.vph.2020.106806
121. 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
122. Khan MS, Talha KM, Maqsood MH, Rymer JA, Borlaug BA, Docherty KF, et al. Interleukin-6 and cardiovascular events in healthy adults: MESA. *JACC Adv*. 2024;3(8):101063. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101063
123. McCarthy CP, McEvoy JW, Januzzi JL Jr. Biomarkers in stable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2018;196:82-96. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.016
124. Pan Z, Cheng J, Yang W, Chen L, Wang J. Effect of colchicine on inflammatory markers in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of clinical trials. *Eur J Pharmacol*. 2022;927:175068. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175068
125. Alam M, Kontopantelis E, Mamas MA, Savinova OV, Jhaveri A, Siddiqui E, et al. Meta-analysis of the effect of colchicine on C-reactive protein in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2023;34(3):210-215. doi: 10.1097/MCA.0000000000001220
126. Sun M, Dubé MP, Hennessy T, Schultz CJ, Barhdadi A, Rhainds D, et al. Low-dose colchicine and high-sensitivity C-reactive protein after myocardial infarction: A combined analysis using individual patient data from the COLCOT and LoDoCo-MI studies. *Int J Cardiol*. 2022;363:20-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.028
127. 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
128. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoA2021372
129. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: The Australian COPS randomized clinical trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-1900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771
130. Mewton N, Roubille F, Bresson D, Prieur C, Bouleti C, Bochaton T, et al. Effect of colchicine on myocardial injury in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2021;144(11):859-869. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056177
131. 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
132. O'Keefe JH Jr, McCallister BD, Bateman TM, Kuhnlein DL, Ligon RW, Hartzler GO. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1597-1600. doi: 10.1016/0735-1097(92)90624-v

133. Devereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1679-1685. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.055
134. Shah B, Pillinger M, Zhong H, Cronstein B, Xia Y, Lorin JD, et al. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention: COLCHICINE-PCI randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e008717. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008717
135. Cole J, Htun N, Lew R, Freilich M, Quinn S, Layland J. Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention: The COPE-PCI pilot trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(5):e009992. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009992
136. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al.; COPPS Investigators. Colchicine reduces post-operative atrial fibrillation: Results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290-2295. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
137. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al.; COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of post-pericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016-1023. doi: 10.1001/jama.2014.11026
138. Sarzaem M, Shayan N, Bagheri J, Jebelli M, Mandegar M. Low dose colchicine in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft: A double blind clinical trial. *Tehran Univ Med J*. 2014;72:147-154.
139. Zarpelon CS, Netto MC, Jorge JC, Fabris CC, Desengrini D, Jardim Mda S, et al. Colchicine to reduce atrial fibrillation in the postoperative period of myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):4-9. doi: 10.5935/abc.20160082
140. Tabbalat RA, Alhaddad I, Hammoudeh A, Khader YS, Khalaf HA, Obaidat M, et al. Effect of Low-dose Colchicine on the Incidence of Atrial Fibrillation in Open Heart Surgery Patients: END-AF low dose trial. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520939832. doi: 10.1177/0300060520939832
141. Devereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: A randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1790-1796. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.031
142. Devereos S, Giannopoulos G, Efremidis M, Kossyvakis C, Katsivas A, Panagopoulou V, et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: Mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):620-628. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.02.002
143. Conen D, Ke Wang M, Popova E, Chan MTV, Landoni G, Cata JP, et al.; COP-AF Investigators. Effect of colchicine on peri-operative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): An international randomised trial. *Lancet*. 2023;402(10413):1627-1635. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01689-6
144. Shvartz V, Le T, Enginiev S, Sokolskaya M, Ispiryan A, Shvartz E, et al. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS randomized clinical trial. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10):363. doi: 10.3390/jcdd9100363
145. Kelly P, Lemmens R, Weimar C, Walsh C, Purroy F, Barber M, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10448):125-133. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00968-1
146. Li J, Meng X, Shi FD, Jing J, Gu HQ, Jin A, et al.; CHANCE-3 Investigators. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): Multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2024;385:e079061. doi: 10.1136/bmj-2023-079061
147. Opstal TSJ, Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Mosterd A, Bax WA, et al. Drivers of mortality in patients with chronic coronary disease in the low-dose colchicine 2 trial. *Int J Cardiol*. 2023;372:1-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.026
148. Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, Mosterd A, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):859-866. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.037
149. Mohammadnia N, Los J, Opstal TSJ, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Mosterd A, et al. Colchicine and diabetes in patients with chronic coronary artery disease: Insights from the LoDoCo2 randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1244529. doi: 10.3389/fcvm.2023.1244529
150. Boczar KE, Shin S, deKemp RA, Dowlatshahi D, Tavosi A, Wiefels C, et al. The Canadian Study of Arterial Inflammation in Patients with Diabetes and Recent Vascular Events, Evaluation of Colchicine Effectiveness (CADENCE): Protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2023;13(11):e074463. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074463
151. Mastrocola R, Penna C, Tullio F, Femminò S, Nigro D, Chiazza F, et al. Pharmacological inhibition of NLRP3 inflammasome attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activation of RISK and mitochondrial pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5271251. doi: 10.1155/2016/5271251
152. Devereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papoutsidakis N, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: A pilot study. *Circulation*. 2015;132(15):1395-1403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611
153. Hennessy T, Soh L, Bowman M, Kurup R, Schultz C, Patel S, et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;215:62-69. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.003
154. Chen T, Liu G, Yu B. A meta-analysis evaluating efficacy and safety of colchicine for prevention of major cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(11):1487-1505. doi: 10.1007/s00392-023-02254-9
155. Akl E, Sahami N, Labos C, Genest J, Zgheib A, Piazza N, et al. Meta-analysis of randomized trials: Efficacy and safety of colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Interv Cardiol*. 2024;2024:8646351. doi: 10.1155/2024/8646351
156. Zhou Y, Liu Y, Zeng R, Qiu W, Zhao Y, Zhou Y. Early long-term low-dosage colchicine and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1194605. doi: 10.3389/fcvm.2023.1194605
157. Herrmann J, Lennon RJ, Barsness GW, Sandhu GS, Gulati R, Best PJ, et al. High sensitivity C-reactive protein and outcomes following percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):783-790. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.972182
158. Shah B, Baber U, Pocock SJ, Krucoff MW, Ariti C, Gibson CM, et al. White blood cell count and major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the contemporary era: Insights from the PARIS Study (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients Registry). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(9):e004981. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004981
159. Chen A, Lu D, Yang Z, Che X, Xia Y, Shao X, et al. Association between NLRP3 inflammasome and periprocedural myocardial injury following elective PCI. *Heliyon*. 2023;9(8):e19269. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19269
160. Shah B, Smilowitz NR, Xia Y, Feit F, Katz SD, Zhong J, et al. Major adverse cardiovascular events after colchicine administration before percutaneous coronary intervention: Follow-up of the Colchicine-PCI trial. *Am J Cardiol*. 2023;204:26-28. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.029
161. Kommu S, Arepally S. The effect of colchicine on atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e35120. doi: 10.7759/cureus.35120

162. Zhao H, Chen Y, Mao M, Yang J, Chang J. A meta-analysis of colchicine in prevention of atrial fibrillation following cardiothoracic surgery or cardiac intervention. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):224. doi: 10.1186/s13019-022-01958-9
163. Wang X, Peng X, Li Y, Lin R, Liu X, Ruan Y, et al. Colchicine for prevention of post-cardiac surgery and post-pulmonary vein isolation atrial fibrillation: A meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(12):387. doi: 10.31083/j.rcm2312387
164. Zietz A, Gorey S, Kelly PJ, Katan M, McCabe JJ. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke. *Int J Stroke.* 2024;19(4):379-387. doi: 10.1177/17474930231207777
165. Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, Khairy P, Dubé MP, Blondeau L, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol.* 2021;37(5):776-785. doi: 10.1016/j.cjca.2020.10.006
166. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2021;42(28):2765-2775
167. Masson W, Lobo M, Molinero G, Masson G, Lavalle-Cobo A. Role of colchicine in stroke prevention: An updated meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104756. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104756
168. Yeh JJ, Kuo IL, Yip HT, Hsueh MY, Hsu CY, Kao CH. Effects of colchicine use on ischemic and hemorrhagic stroke risk in diabetic patients with and without gout. *Sci Rep.* 2022;12(1):9195. doi: 10.1038/s41598-022-13133-0
169. Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(6):400-423. doi: 10.1038/s41569-020-00480-6
170. Deftereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: A prospective, randomized study. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):131-137. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.006
171. Shchendrygina A, Rachina S, Cherkasova N, Suvorov A, Komarova I, Mukhina N, et al. Colchicine in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Rationale and design of a prospective, randomised, open-label, crossover clinical trial. *Open Heart.* 2023;10(2):e002360. doi: 10.1136/openhrt-2023-002360
172. Bourcier L, Bellemare M, Tremblay-Gravel M, Henri C, White M, Bouabdallaoui N. Effects of COLchicine on inflammation, myocardial damage and microvascular dysfunction in heart failure with Preserved Ejection Fraction – the COLpEF trial. *Arch Cardiovasc Dis.* 2023;15(Suppl):28-59.
173. Sun X, Duan J, Gong C, Feng Y, Hu J, Gu R, et al. Colchicine ameliorates dilated cardiomyopathy via SIRT2-mediated suppression of NLRP3 inflammasome activation. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(13):e025266. doi: 10.1161/JAHA.122.025266
174. Pi S, Xiong S, Yuan Y, Deng H. The role of inflammasome in abdominal aortic aneurysm and its potential drugs. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):5001. doi: 10.3390/ijms25095001
175. Chen M, Yang D, Zhou Y, Yang C, Lin W, Li J, et al. Colchicine blocks abdominal aortic aneurysm development by maintaining vascular smooth muscle cell homeostasis. *Int J Biol Sci.* 2024;20(6):2092-2110. doi: 10.7150/ijbs.93544
176. Hu J, Xu J, Zhao J, Liu Y, Huang R, Yao D, et al. Colchicine ameliorates short-term abdominal aortic aneurysms by inhibiting the expression of NLRP3 inflammasome components in mice. *Eur J Pharmacol.* 2024;964:176297. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176297
177. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1458-1464. doi: 10.3899/jrheum.111533
178. Shah B, Toprover M, Crittenden DB, Jeurling S, Pike VC, Krasnokutsky S, et al. Colchicine use and incident coronary artery disease in male patients with gout. *Can J Cardiol.* 2020;36(11):1722-1728. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.026
179. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2001;3(1):9-12.
180. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: A cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1674-1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
181. Siddiqui MU, Junarta J, Sathyanarayanan S, Kochar K, Ullah W, Fischman DL. Risk of coronary artery disease in patients with gout on treatment with colchicine: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2023;45:101191. doi: 10.1016/j.ijcha.2023.101191
182. Ho GH, Toprover M, Crittenden DB, Shah B, Pillinger MH. Colchicine use and major adverse cardiovascular events in male patients with gout and established coronary artery disease: A veterans affairs nested retrospective cohort study. *Gout Urate Cryst Dep Dis.* 2023;1(1):11-24. doi: 10.3390/gucdd1010003
183. Елисеев МС, Черёмушкина ЕВ, Желябина ОВ, Чикина МН, Капитонова АА, Новикова АА, и др. Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Современная ревматология.* 2021;15(6):76-83. [Eliseev MS, Cheremushkina EV, Zhelyabina OV, Chikina MN, Kapitonova AA, Novikova AA, et al. Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(6):76-83 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-76-83
184. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108
185. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
186. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: The case for colchicine. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(5):550-557. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174
187. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open.* 2021;7(1):e001455. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455
188. Elshiwly K, Amin GEE, Farres MN, Samir R, Allam MF. The role of colchicine in the management of COVID-19: A meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):190. doi: 10.1186/s12890-024-03001-0
189. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1419-1426. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5
190. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al.; COLCORONA Investigators. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): A phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):924-932. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
191. Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, Mueller A, Metzen-dorf MI, Becker M, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD015045. doi: 10.1002/14651858.CD015045
192. Rabbani A, Rafique A, Wang X, Campbell D, Wang D, Brownell N, et al. Colchicine for the treatment of cardiac injury in hospitalized patients with coronavirus disease-19. *Front Cardio-vasc Med.* 2022;9:876718. doi: 10.3389/fcvm.2022.876718

193. Potere N, Garrad E, Kanthi Y, Di Nisio M, Kaplanski G, Bonaventura A, et al. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2046-2060. doi: 10.1093/cvr/cvad084
194. Zuin M, Imazio M, Rigatelli G, Pasquetto G, Bilato C. Risk of incident pericarditis after coronavirus disease 2019 recovery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2023;24(11):822-828. doi: 10.2459/JCM.0000000000001536
195. DeVries A, Shambhu S, Sloop S, Overhage JM. One-year adverse outcomes among US adults with post-COVID-19 condition vs those without COVID-19 in a large commercial insurance database. *JAMA Health Forum.* 2023;4(3):e230010. doi: 10.1001/jamahealthforum.2023.0010
196. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Porcari A, Merlo M, Roncon L, et al. One-year risk of myocarditis after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2023;39(6):839-844. doi: 10.1016/j.cjca.2022.12.003
197. Zuin M, Mazzitelli M, Rigatelli G, Bilato C, Cattelan AM. Risk of ischemic stroke in patients recovered from COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J.* 2023;8(4):915-922. doi: 10.1177/23969873231190432
198. Toraldo DM, Satriano F, Rollo R, Verdastro G, Imbriani G, Rizzo E, et al. COVID-19 IgG/IgM patterns, early IL-6 elevation and long-term radiological sequelae in 75 patients hospitalized due to interstitial pneumonia followed up from 3 to 12 months. *PLoS One.* 2022;17(2):e0262911. doi: 10.1371/journal.pone.0262911
199. Yong SJ, Halim A, Halim M, Liu S, Aljeldah M, Al Sham-mari BR, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33(2):e2424. doi: 10.1002/rmv.2424
200. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988
201. Lu J, He Y, Terkeltaub R, Sun M, Ran Z, Xu X, et al. Colchicine prophylaxis is associated with fewer gout flares after COVID-19 vaccination. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(8):1189-1193. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222199
202. Yeh JJ, Hung TW, Lin CL, Chen TT, Liw PX, Yu YL, et al. Colchicine is a weapon for managing the heart disease among interstitial lung disease with viral infection: Have we found the Holy Grail? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:925211. doi: 10.3389/fcvm.2022.925211
203. Chidambaram V, Kumar A, Sadaf MI, Lu E, Al'Aref SJ, Tarun T, et al. COVID-19 in the initiation and progression of atherosclerosis: Pathophysiology during and beyond the acute phase. *JACC Adv.* 2024;3(8):101107. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101107
204. Patrono C. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2024;45(27):2362-2376. doi: 10.1093/eurheartj/ehae324
205. Weber C, Habenicht AJR, von Hundelshausen P. Novel mechanisms and therapeutic targets in atherosclerosis: Inflammation and beyond. *Eur Heart J.* 2023;44(29):2672-2681. doi: 10.1093/eurheartj/ehad304
206. 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
207. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
208. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
209. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
210. Buckley LF, Libby P. Colchicine's role in cardiovascular disease management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(5):1031-1041. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.319851
211. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(7):648-660. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.055
212. Ridker PM. The time to initiate anti-inflammatory therapy for patients with chronic coronary atherosclerosis has arrived. *Circulation.* 2023;148(14):1071-1073. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066510
213. Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: The next frontier for atherosclerosis treatment and prevention. *Vascul Pharmacol.* 2023;153:107238. doi: 10.1016/j.vph.2023.107238
214. Li Z, Lin C, Cai X, Hu S, Lv F, Yang W, et al. Anti-inflammatory therapies were associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with established cardiovascular disease or high cardiovascular risks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2023;379:117181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.972
215. Karpouzas GA, Ormseth SR, van Riel PLCM, Gonzalez-Gay MA, Corrales A, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Biological use influences the impact of inflammation on risk of major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2024;10(3):e004546. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004546
216. Robinson PC, Terkeltaub R, Pillinger MH, Shah B, Karalis V, Karatza E, et al. Consensus statement regarding the efficacy and safety of long-term low-dose colchicine in gout and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2022;135(1):32-38. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.025
217. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. [Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
218. Nidorf SM, Ben-Chetrit E, Ridker PM. Low-dose colchicine for atherosclerosis: Long-term safety. *Eur Heart J.* 2024;45(18):1596-1601. doi: 10.1093/eurheartj/ehae208
219. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):28. doi: 10.1186/s13075-020-2120-7
220. Yeh JJ, Liw PX, Wong YS, Kao HM, Lee CH, Lin CL, et al. The effect of colchicine on cancer risk in patients with immune-mediated inflammatory diseases: A time-dependent study based on the Taiwan's National Health Insurance Research Database. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):245. doi: 10.1186/s40001-024-01836-1
221. Elwood P, Morgan G, Watkins J, Protty M, Mason M, Adams R, et al. Aspirin and cancer treatment: Systematic reviews and meta-analyses of evidence: For and against. *Br J Cancer.* 2024;130(1):3-8. doi: 10.1038/s41416-023-02506-5
222. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet.* 2023;401(10384):1293-1301. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5
223. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will all atherosclerosis patients soon be treated with combination lipid-lowering and inflammation-inhibiting agents? *Circulation.* 2020;141(10):787-789. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045256

224. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
225. Institut de Cardiologie de Montréal. Health Canada approval of low-dose colchicine for cardiovascular disease based on the COLCOT study [media release]. 2021. URL: <https://www.icmmhi.org/en/pressroom/news/health-canada-approval-low-dosecolchicine-cardiovascular-disease-based-colcot-study> (Accessed: DD November 2023).

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Драпкина О.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Доконтактная профилактика COVID-19 тиксагевимабом/цилгавимабом (Эвушелд) у 63 пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение ритуксимабом: результаты двухлетнего наблюдения

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, Н.О. Левина¹, Ю.А. Ускова¹, И.В. Розанова¹, М.В. Дубинская¹, С.А. Евдокимова¹, В.В. Бабак², М.Ф. Бекетова², А.В. Девяткин^{1,4}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГАОВ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38
⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19/1А

¹Central Clinical Hospital with polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121356, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Пациенты с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами (АНЦА-СВ) подвержены риску тяжелого течения COVID-19. В то же время у иммунокомпрометированных больных, в частности у получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ), поствакцинальный эффект может быть недостаточным. С 2022 г. для доконтактной профилактики COVID-19 используются вируснейтрализующие моноклональные антитела (МАТ) длительного действия тиксагевимаб и цилгавимаб (ТЦ, Эвушелд, AZD7442).

Цель исследования — оценить эффективность применения тиксагевимаба/цилгавимаба для доконтактной профилактики COVID-19 и его безопасность у пациентов с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами, получающих терапию ритуксимабом.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 63 пациента с АНЦА-СВ, получающие РТМ. Медиана возраста составила 53 [19–79] года, соотношение мужчины:женщины — 1:1,1. С марта 2022 г. по июнь 2023 г. ТЦ вводили в суммарной дозе 300 мг и/или 600 мг. Наблюдение продолжали до апреля 2024 г. В ноябре 2023 г. и в апреле 2024 г. одномоментно проводился телефонный и/или онлайн-опрос всех пациентов для выявления подтвержденных случаев COVID-19 и неблагоприятных реакций (НР). В ходе опроса использовали анкету удовлетворенности медикаментозным лечением, версия 9 (TSQM-9, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, version 9). Учитывая продолжительность действия ТЦ (6 мес.), при анализе полученных результатов случаи COVID-19 подразделяли на две группы в зависимости от интервала после последнего введения ТЦ: до 6 мес. включительно — группа 1; более 6 мес. — группа 2.

Результаты. В течение двухлетнего периода наблюдения подтвержденный COVID-19 выявлен у 31,7% пациентов, медиана промежутка между последним введением ТЦ и развитием COVID-19 составляла 5,5 [2–19] месяца. В группе 1, включавшей 12 случаев COVID-19, у 92% пациентов заболевание протекало в легкой форме, только у 1 больного сопровождалось поражением легких, летальные исходы отсутствовали. В группе 2 COVID-19, выявленный после прекращения действия ТЦ у 9 пациентов, в 89% случаев сопровождался поражением легких, в 78% потребовал госпитализации, у 2 пациентов — с летальным исходом. У 4 пациентов наблюдалось затяжное течение тяжелого COVID-19 с персистенцией SARS-CoV-2 (pCOVID, persistent COVID). В 4 случаях, в т. ч. в 3 случаях с pCOVID, проводили лечение комбинированным противовирусным препаратом нирмареовир + ритонавир (Скайвир) в сочетании с внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВИГ) с эффектом. Статистически значимых различий частоты COVID-19 у пациентов со вторичным иммунодефицитным состоянием и без него не отмечено ($p=0,868$). На завершающем этапе исследования у 34 пациентов исследовано содержание в сыворотке крови IgG антител к SARS-CoV-2, его медиана составила 70,4 [0,33–1086,1] международных условных единиц (BAU, binding antibody units), что свидетельствует о недостатке нейтрализующих антител у большинства пациентов; статистически значимых различий в их уровне между пациентами, заболевшими и не заболевшими COVID-19, не выявлено ($p=0,685$). НР, определенно связанные с применением ТЦ, не наблюдались. Отмечен высокий уровень домена глобальной удовлетворенности лечением TSQM-9 с медианой 71,4 [14,3–100]; 72,4% опрошенных ответили «удовлетворен» и «крайне удовлетворен» на первый вопрос TSQM-9 (домен эффективности).

Выводы. Доконтактная профилактика COVID-19 с применением ТЦ у пациентов с АНЦА-СВ, получающих РТМ, была безопасна и позволила в период действия ТЦ снизить риск тяжелого течения COVID-19, избежать летальных исходов. После прекращения действия ТЦ наблюдалось увеличение частоты тяжелого COVID-19 с потребностью в госпитализации и летальными исходами; отмечены случаи pCOVID. Применение для лечения pCOVID сочетания Скайвира и ВВИГ во всех случаях было эффективным. Использование МАТ для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями требует дальнейшего глубокого изучения.

Ключевые слова: тиксагевимаб, цилгавимаб, вируснейтрализующие моноклональные антитела, коронавирусная болезнь 2019, COVID-19, ритуксимаб, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, иммуновоспалительные ревматические заболевания
Для цитирования: Бекетова ТВ, Левина НО, Ускова ЮА, Розанова ИВ, Дубинская МВ, Евдокимова СА, Бабак ВВ, Бекетова МФ. Доконтактная профилактика COVID-19 тиксагевимабом/цилгавимабом (Эвушелд) у 63 пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение ритуксимабом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):465–473.

³MoscowPolytechnic University
107023, Russian
Federation, Moscow,
Bolshaya Semyonov-
skaya str., 38⁴Central State
Medical Academy
of the Administrative
Directorate
of the President
of the Russian Federation
121359, Russian
Federation, Moscow,
Marshala Timoshenko
str., 19, building 1A**Контакты:** Бекетова
Татьяна Валентиновна,
doc@tvbek.ru
Contacts:
Tatiana Beketova,
doc@tvbek.ru**Поступила** 20.06.2024
Принята 17.09.2024**PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS OF COVID-19 WITH TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB (EVUSHELD)
IN 63 RITUXIMAB-TREATED PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS:
TWO-YEAR FOLLOW-UP RESULTS****Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Natalia O. Levina¹, Yuliya A. Uskova¹, Irina V. Rozanova¹, Mariia V. Dubinskaia¹,
Svetlana A. Evdokimova¹, Valeriya V. Babak², Mariia F. Beketova², Andrey V. Devyatkin^{1,4}**

Patients with ANCA-associated systemic vasculitis (AAV) are at risk of severe COVID-19. At the same time, in immunocompromised patients, in particular those receiving anti-B cell therapy with rituximab (RTX), the post-vaccination effect may be insufficient. Since 2022 the long-acting virus-neutralizing monoclonal antibodies (MAB) tixagevimab and cilgavimab (Evusheld, AZD7442) have been used as pre-exposure prophylaxis for COVID-19.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of tixagevimab and cilgavimab (TC) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 and its safety in RTX treated patients with AAV.

Materials and methods. The prospective study included 63 patients with AAV receiving RTX. Median age 53 (19–79) years, M:F 1:1.1. From March 2022 to June 2023, TC was administered in a total dose of 300 mg and/or 600 mg. Observation continued until April 2024. In November 2023 and in April 2024 a telephone and/or online survey was conducted simultaneously to identify confirmed cases of COVID-19 and adverse reactions. The survey also included the Treatment Satisfaction Questionnaire version 9 (TSQM-9). Considering the duration of the TC effect (6 months), COVID-19 cases were divided into two groups depending on the interval after the last administration of the TC: up to 6 months inclusive – group 1; more than 6 months – group 2.

Results. During the two-year follow-up period, confirmed COVID-19 was detected in 31.7% patients, the median interval between the last TC administration and the development of COVID-19 was 5.5 [2–19] months. In group 1, which included 12 cases of COVID-19, 92% of patients had a mild form of the disease, only one had lung damage, and there were no fatal outcomes. In group 2, COVID-19, detected after the cessation of the TC effect in 9 patients, was accompanied by lung damage in 89% of cases, required hospitalization in 78%, and fatal in two patients. Four patients had a prolonged course of severe COVID-19 with persistence of SARS-CoV-2 (pCOVID, persistent COVID). In 4 cases, including 3 cases with pCOVID, treatment was carried out with the combined antiviral drug nirmarelvir + ritonavir (Skyvira) in combination with intravenous human immunoglobulin (IVIG) with effect. There were no statistically significant differences in the incidence of COVID-19 in patients with secondary immunodeficiency and without it ($p=0.868$). At the final stage of the study, the serum level of IgG antibodies to SARS-CoV-2 was examined in 34 patients, its median was 70.4 (0.33–1086.1) binding antibody units (BAU), which indicates a lack of neutralizing antibodies in most patients; there were no statistical differences in their level between patients with and without COVID-19 ($p=0.685$). No adverse reactions directly related to the use of TC were observed. A high level of the TSQM-9 global treatment satisfaction domain was noted with a median 71.4 (14.3–100); 72.4% of respondents answered “satisfied” – “extremely satisfied” to the first question of TSQM-9 (effectiveness domain).

Conclusions. Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 using TC in patients with AAV receiving RTX was safe and allowed to reduce the risk of severe COVID-19 and avoid deaths during the period of TC action. After the cessation of TC, an increase in the frequency of severe COVID-19 with the need for hospitalization and deaths was observed, cases of pCOVID were noted. The use of a combination of Skyvira and IVIG for the treatment of pCOVID was effective in all cases. The use of MAB for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with AAV and other rheumatic diseases requires further in-depth study.

Key words: Tixagevimab, Cilgavimab, virus-neutralizing monoclonal antibodies, COVID-19, rituximab, ANCA-associated systemic vasculitis, inflammatory rheumatic diseases

For citation: Beketova TV, Levina NO, Uskova YuA, Rozanova IV, Dubinskaia MV, Evdokimova SA, Babak VV, Beketova MF, Devyatkin AV. Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 with tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in 63 rituximab-treated patients with ANCA-associated systemic vasculitis: two-year follow-up results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):465–473 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-465-473

В последние годы биотехнологии, связанные с разработкой вируснейтрализующих моноклональных антител (МАТ), становятся одним из центральных направлений борьбы с тяжелыми инфекциями, такими как коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), респираторно-синцитиальная инфекция, вирус иммунодефицита человека [1]. Традиционно вакцинация является основным способом профилактики, однако при вспышках новых инфекций распространение вирусов не контролируется во время довольно продолжительного этапа разработки вакцин, а также в период формирования противовирусного иммунитета у вакцинированного человека. У лиц с ослабленным иммунитетом, в частности у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), получающих иммуносупрессивную терапию, в том числе

анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ), поствакцинальный эффект может быть недостаточным [2–5]. Так, в группе пациентов с положительным ответом на вакцину против SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) медиана интервала между введением РТМ и вакцинацией составила 704,5 [540–1035] дня, при отсутствии поствакцинального ответа – 98 [64–164] дней, что свидетельствует об ограниченных возможностях сочетания циклической терапии РТМ и вакцинации [5].

Применение РТМ у пациентов с ИВРЗ и другими заболеваниями может ассоциироваться с тяжелым течением COVID-19 и неблагоприятным исходом [3, 6–9]. Так, у заболевших COVID-19 предшествующая терапия РТМ, микофенолата мофетилем, преднизолоном в дозе более 10 мг в сутки

повышает риск госпитализации в 2,5–4 раза [7]. Кроме того, иммуносупрессированные пациенты подвержены риску персистирующего COVID-19 (pCOVID, persistent COVID-19), характеризующегося затяжным течением симптомов коронавирусной инфекции с активной репликацией вируса [10], что может способствовать накоплению мутаций и дальнейшей эволюции SARS-CoV-2 в популяции [11].

В то же время поддержание противовирусного ответа в популяции необходимо для контроля вирусной репликации и распространения инфекции. Разработка и внедрение инновационных методов профилактики и лечения приобретают все большее значение для предотвращения вспышек тяжелых инфекций и развития пандемии.

В декабре 2021 г. в США, в марте 2022 г. в странах Европы и в ноябре 2022 г. в Российской Федерации применение вируснейтрализующих комбинированных МАТ длительного действия тиксагевимаба и цилгавимаба (ТЦ) под названием Эвушелд (AZD7442) было разрешено для проведения доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с умеренным или тяжелым иммунодефицитом, а также при противопоказаниях для вакцинации против SARS-CoV-2 [12, 13]. ТЦ представляют собой человеческие рекомбинантные МАТ к IgG1 κ с аминокислотными заменами в Fc-областях: модификацией YTE M252Y/S254T/T256E, удлинняющей период полувыведения препарата, и модификацией TM L234F/L235E/P331S, которая минимизирует связывание Fc-рецептора и C1q-компонента комплемента, тем самым снижая эффекторную функцию антител и потенциальный риск антитело-зависимого увеличения тяжести COVID-19 [14]. Эффективность и безопасность ТЦ изучена в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ). Одним из них является международное многоцентровое РПКИ III фазы PROVENT, включившее 5197 пациентов, среди которых у 75% присутствовали различные хронические заболевания. В основной группе COVID-19 развился у 0,3%, в группе плацебо — у 1,8% больных. При этом в группе ТЦ отсутствовали случаи тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов, в то время как в группе плацебо у 16,1% заболевших COVID-19 протекал тяжело и были летальные исходы (6,4%). Результаты анализа фармакокинетики препарата свидетельствуют о том, что после однократного внутримышечного введения ТЦ в дозе 300 мг его концентрация в сыворотке крови может поддерживаться в течение 6 месяцев и более, тем самым обеспечивая долгосрочную защиту от коронавируса [15, 16]. Потенциал продолжительности действия ТЦ определяется вариантами SARS-CoV-2, доминирующими на данном этапе пандемии, и их устойчивостью к МАТ [17]. Новые варианты Omicron перестали контролироваться ТЦ, в связи с чем в Российской Федерации его применение было прекращено в конце 2023 г. В настоящее время ведется разработка новых вируснейтрализующих МАТ для доконтактной профилактики COVID-19. Так, в марте 2024 г. в США получено разрешение на применение МАТ IgG1 κ пемивибарта (Пемгарда, Invivyd) с рекомендованным интервалом повторных инъекций 3 месяца. Взамен Эвушелда компанией «АстраЗенка» разработан сипавибард (Нексшелд), предназначенный для внутримышечного введения каждые 6 месяцев.

Отмечено, что пациенты с системными васкулитами (СВ), ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), а также с системной склеродермией чаще, чем при других ИВРЗ,

нуждаются в стационарном лечении в связи с инфекцией SARS-CoV-2 [7]. Характерное для АНЦА-СВ поражение респираторных органов, васкулит мелких сосудов, необходимость лечения цитостатиками и РТМ создают предпосылки для тяжелого течения COVID-19 с распространенным поражением легких и тромбовоспалением [18], что подчеркивает актуальность применения у пациентов с АНЦА-СВ новых методов пассивной иммунизации против SARS-CoV-2.

Целью представленного проспективного исследования была оценка эффективности доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом/цилгавимабом (Эвушелд) и его безопасности у пациентов с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом.

Материалы и методы

В исследование вошли 63 пациента с АНЦА-СВ, получавших лечение РТМ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и/или в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ. В 36 случаях был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА), в 23 — микроскопический полиангиит (МПА), в 2 — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), в 2 — АНЦА-СВ с неопределенной нозологической принадлежностью. 90% больных были позитивны по АНЦА (антитела к протеиназе 3 выявлены в 75%, антитела к миелопероксидазе — в 18%, АНЦА с неопределенной эпитопной специфичностью — в 7% случаев). Медиана возраста пациентов составила 53 [19–79] года, соотношение мужчины:женщины — 1:1,1. Большинство больных не были вакцинированы от COVID-19 по медицинским показаниям.

Доконтактная профилактика COVID-19 с использованием ТЦ в подавляющем большинстве случаев осуществлялось в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ. В соответствии с актуальными версиями временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, с 26 марта по 30 августа 2022 г. ТЦ применяли в суммарной дозе 300 мг, с 28 октября 2022 г. по 28 июня 2023 г. — в дозе 600 мг. ТЦ вводили внутримышечно, преимущественно накануне внутривенной инфузии РТМ или на следующий день после нее, повторные инъекции проводили с интервалом 6 месяцев. В общей сложности 47 пациентов получили ТЦ в дозе 300 мг, 28 из них препарат вводился повторно по 600 мг. Еще 16 пациентам вводили только 600 мг, двум из них — повторно (рис. 1). Больные наблюдались по апрель 2024 г., продолжительность наблюдения составила 24 месяца.

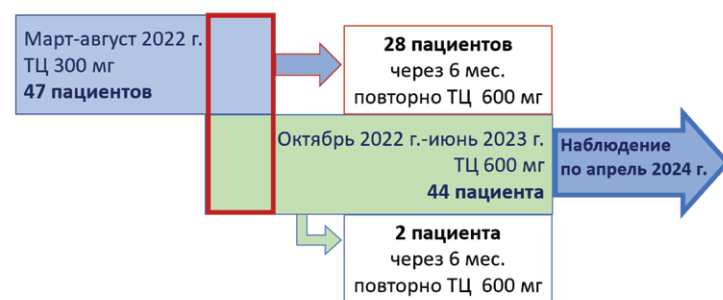


Рис. 1. Схема применения тиксагевимаба/цилгавимаба (ТЦ; Эвушелд) у 63 пациентов с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами, получавших ритуксимаб

Таблица 1. Шкала Всемирной организации здравоохранения для оценки клинического прогрессирования COVID-19

Статус инфекции	Клиническое описание	Баллы
Не инфицирован	Не заражен, вирусная РНК не определяется	0
Легкая форма заболевания, амбулаторное лечение	Бессимптомное течение; определяется вирусная РНК	1
	Есть симптомы; пациент не нуждается в уходе с участием посторонних лиц	2
	Есть симптомы; пациент нуждается в дополнительном уходе с участием посторонних лиц	3
Среднетяжелая форма заболевания, госпитализация	Госпитализирован; не получает кислородотерапию	4
	Госпитализирован; получает кислород через маску или назальную канюлю	5
	Госпитализирован; проводится искусственная вентиляция легких или высокотоковая кислородотерапия	6
Тяжелая форма заболевания, госпитализация	Интубация и механическая вентиляция; $pO_2/FiO_2 \geq 150$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Механическая вентиляция; $pO_2/FiO_2 < 150$, или $SpO_2/FiO_2 < 200$, или применение вазопрессоров	8
	Механическая вентиляция; $pO_2/FiO_2 < 150$ и применение вазопрессоров; проведение диализа или экстракорпоральной мембранной оксигенации	9
Летальный исход	Скончался	10

Примечание: pO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; FiO_2 – фракция кислорода на вдохе; SpO_2 – уровень насыщения крови кислородом

На промежуточном этапе наблюдения в ноябре 2023 г. одновременно был проведен телефонный и/или онлайн-опрос всех пациентов для выявления случаев COVID-19, подтвержденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также неблагоприятных реакций (НР). Для стратификации тяжести течения COVID-19 применяли шкалу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; табл. 1). Также в ходе опроса использовали анкету удовлетворенности медикаментозным лечением, версия 9 (TSQM-9, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, version 9), оценивали вопрос 1 (домен эффективности) и вопросы 7–9 (домен общей удовлетворенности) (табл. 2).

Таблица 2. Вопросы из анкеты TSQM-9, включенные в опрос пациентов

Q1. Насколько Вы довольны или недовольны способностью Эвушелда предотвращать развитие COVID-19?
Q7. В целом насколько Вы уверены в том, что Эвушелд принес Вам пользу?
Q8. Насколько Вы уверены, что положительные стороны Эвушелда перевешивают плохие?
Q9. Учитывая все обстоятельства, насколько Вы довольны или недовольны этим препаратом?

В начале апреля 2024 г. был проведен повторный опрос всех пациентов для выявления случаев COVID-19, подтвержденных ПЦР. Кроме того, в сыворотке крови исследовали уровень IgG антител к SARS-CoV-2.

Принимая во внимание продолжительность действия ТЦ (6 месяцев) [16], при анализе полученных результатов случаи COVID-19 подразделяли на 2 группы в зависимости от интервала после последнего введения ТЦ: до 6 месяцев включительно – группа 1; более 6 месяцев – группа 2.

Результаты

В общей сложности в течение двухлетнего периода наблюдения подтвержденный COVID-19 выявлен у 20 из 63 (31,7%) пациентов (у 11 был ГПА, у 7 – МПА, у 2 – недифференцированный АНЦА-СВ), медиана промежутка

от последнего введения ТЦ до развития COVID-19 составила 5,5 [2–19] месяца (табл. 3). Двое пациентов перенесли COVID-19 повторно (пациент № 4 и пациент № 17).

В группе 1, включившей 12 случаев COVID-19, диагностированного не более чем через 6 месяцев после последнего введения ТЦ, у 11 из 12 (92%) пациентов заболевание протекало в легкой форме (1–3 балла по шкале ВОЗ), только у одного сопровождалось поражением легких (степень КТ1, 3 балла по шкале ВОЗ), еще один был госпитализирован в связи с высокой лихорадкой (степень КТ0, 4 балла по шкале ВОЗ), летальные исходы отсутствовали. При сравнении частоты COVID-19 в течение 6 месяцев после первого введения ТЦ в дозе 300 мг или 600 мг статистически значимых различий не отмечено; COVID-19 был диагностирован соответственно у 9 из 47 (19%) и у 2 из 16 (13%) больных ($p=0,6$). Кроме того, в этот период 1 пациент был госпитализирован из-за пневмонии, не связанной с COVID-19 (50% поражения легких, через 6 месяцев после введения ТЦ). Один летальный исход произошел через 3 месяца после начала лечения РТМ у пациента с сохраняющейся высокой активностью дебюта МПА, потребностью в гемодиализе, развитием нейтропении и сепсиса.

В группе 2 COVID-19, выявленный более чем через 6 месяцев после последнего введения ТЦ у 9 пациентов, у 7 (78%) из них потребовалась госпитализация, характеризовался тяжелым или среднетяжелым течением (в 2 случаях – с летальным исходом, в остальных соответствовал 4–5 баллам по шкале ВОЗ); у всех заболевших пациентов, кроме одного, выявлено поражение легких. Один больной (№ 17) перенес COVID-19 дважды (через 8 и 13 месяцев), оба раза – с поражением легких (4 балла по шкале ВОЗ). В 4 из 9 (44%) случаев наблюдалось тяжелое затяжное течение COVID-19 (pCOVID). Четыре пациента, в т. ч. 3 – с pCOVID, получали противовирусную терапию комбинацией препаратом Скайвира (300 мг нирмарелвира + 100 мг ритонавира) в сочетании с внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВИГ), во всех случаях – с эффектом.

Так, у пациентки № 16 с ГПА, заболевшей COVID-19 в ноябре 2023 г. (мазок с положительным результатом ПЦР), в январе 2024 г. выявлена двусторонняя пневмония (стадия КТ2) со снижением уровня насыщения крови кислородом (SpO_2) до 84%, что потребовало госпитализации

и кислородной поддержки. В феврале 2024 г. при повторной госпитализации сохранялась лихорадка, SpO₂=88%; по данным компьютерной томографии (КТ) прогрессировало поражение легких в виде многочисленных участков «матового стекла», преимущественно периферической локализации и зон уплотнения по типу консолидации в базальных отделах легких (рис. 2А), при исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа обнаружен SARS-CoV-2. Улучшение отмечено после лечения Скайвирой и ВВИГ, однако в дальнейшем присоединился сепсис, по поводу которого проводили антибактериальную терапию – с успехом. В марте 2024 г. в мазке ПЦР вновь выявлен SARS-CoV-2, возобновлено лечение Скайвирой с последующей значительной положительной динамикой; в апреле 2024 г. по данным КТ отмечено исчезновение участков «матового стекла» и зон консолидации в легких (рис. 2Б).

У 47 пациентов проанализирован уровень общего IgG на момент начала применения ТЦ, его медиана составляла

8,49 [2,02–19,83] г/л; статистически значимых различий частоты COVID-19 между пациентами со вторичным иммунодефицитным состоянием и без него не отмечено ($p=0,868$).

НР, которые были бы определенно связаны с применением ТЦ, не выявлено.

Анализ показал высокий уровень домена глобальной удовлетворенности TSQM-9 с медианой 71,4 [14,3–100], при этом на первый вопрос TSQM-9 (домен эффективности) 72,4% опрошенных ответили «удовлетворен» и «крайне удовлетворен».

В апреле 2024 г. у 34 пациентов было исследовано содержание в сыворотке крови IgG антител к SARS-CoV-2, медиана составила 70,4 [0,33–1086,1] BAU. Не выявлено статистически значимых различий в уровне этих антител между пациентами, болевшими и не болевшими COVID-19 (медиана – 75,7 [7,9–948,4] и 65,11 [0,33–1086,1] BAU соответственно; $p=0,685$).

Таблица 3. Случаи COVID-19 среди пациентов с системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, получивших доконтактную профилактику тиксагевимабом/цилгавимабом на фоне лечения ритуксимабом, по данным двухлетнего наблюдения

N	Пол, возраст (лет)	Диагноз – эпитопная специфичность АНЦА	Интервал между последним введением ТЦ и развитием COVID-19, мес.	Поражение легких	Классификация ВОЗ	Исход
Группа 1						
COVID-19 от начала применения ТЦ до 6 месяцев включительно после его последнего введения						
1	Ж, 71	МПА – аПРЗ	5	нет	2	Выздоровление
2	Ж, 39	МПА – аМПО	4	нет	2	Выздоровление
3	М, 44	МПА – аПРЗ	6	нет	2	Выздоровление
4	М, 67	ГПА – неопределенная	5	КТ1 (20%)	3	Выздоровление
5	М, 32	ГПА – аМПО	4	нет	4	Выздоровление
6	М, 39	ГПА – аПРЗ	3	нет	2	Выздоровление
7	М, 29	ГПА – аПРЗ	4	нет	2	Выздоровление
8	М, 45	МПА – аПРЗ	4	нет	2	Выздоровление
9	М, 68	МПА – аМПО	2	нет	2	Выздоровление
10	Ж, 73	АНЦА-СВ – аПРЗ	2	нет	2	Выздоровление
11	М, 66	ГПА – аПРЗ	2	нет	2	Выздоровление
12	Ж, 47	ГПА – аПРЗ	2	нет	2	Выздоровление
Группа 2						
COVID-19 более чем через 6 месяцев после последнего введения ТЦ						
4	М, 67	ГПА – неопределенная	12	КТ1 (15%)	3	Выздоровление
13	Ж, 66	ГПА – аПРЗ	8	Двусторонняя полисегментарная пневмония; гидроторакс	10	Летальный исход
14	Ж, 36	ГПА – аПРЗ	19	Двусторонняя полисегментарная пневмония	4	Затяжное течение (pCOVID), выздоровление
15	Ж, 62	МПА – аПРЗ	12	КТ2 (25–10%)	5	Затяжное течение (pCOVID), выздоровление
16	Ж, 66	ГПА – аПРЗ	11	КТ2	5	Затяжное течение (pCOVID), выздоровление
17	М, 70	ГПА – аПРЗ	8	КТ1	4	Выздоровление
			13	КТ1-2	4	Выздоровление
18	Ж, 50	МПА – аМПО	7	Двусторонняя пневмония	5	Затяжное течение (pCOVID), выздоровление
19	Ж, 73	АНЦА-СВ – аПРЗ	11	нет	2	Выздоровление
20	М, 69	ГПА – аПРЗ	8	пневмония	10	Летальный исход

Примечание: АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ТЦ – тиксагевимаб/цилгавимаб; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; Ж – женщина; МПА – микроскопический полиангит; аПРЗ – антитела к протеиназе 3; аМПО – антитела к миелопероксидазе; М – мужчина; ГПА – гранулематоз с полиангитом; КТ – компьютерная томография; АНЦА-СВ – ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты; pCOVID – персистирующий COVID-19 (persistent COVID-19)

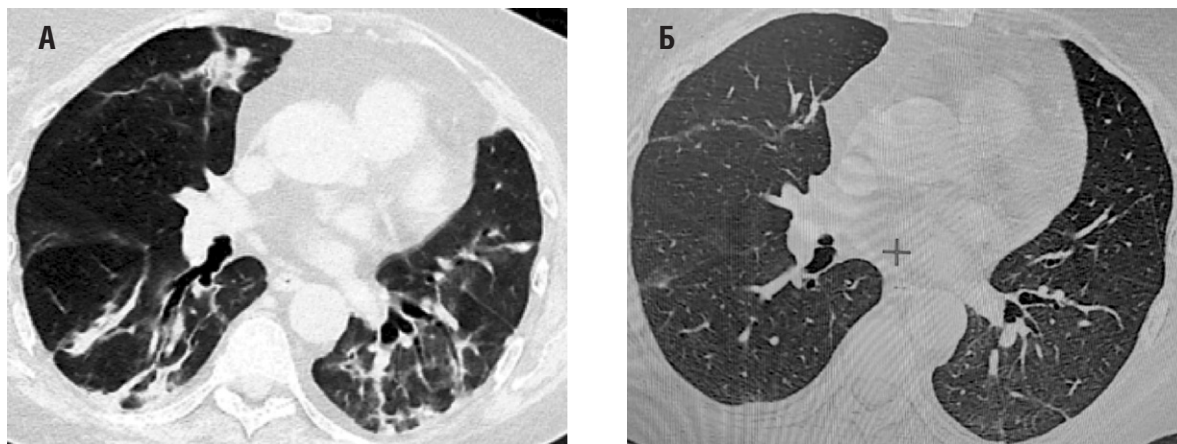


Рис. 2. Компьютерная томография легких пациента № 16 с гранулематозом с полиангиитом и затяжным течением коронавирусной инфекции (pCOVID-19): А – третий месяц от начала COVID-19, картина многочисленных участков «матового стекла», преимущественно периферической локализации, и зон уплотнения по типу консолидации в базальных отделах легких; Б – пятый месяц от начала COVID-19 на фоне терапии Скайвирой и внутривенным человеческим иммуноглобулином, исчезновение участков «матового стекла» и зон консолидации в легких

Обсуждение

Представленные собственные данные свидетельствуют о безопасности применения ТЦ и его эффективности для доконтактной профилактики COVID-19 в период с марта 2022 г. по июнь 2023 г. Общую удовлетворенность применением препарата подтвердили пациенты в ходе ответа на вопросы TSQM-9. В ранее опубликованных нами предварительных результатах профилактического использования ТЦ в дозе 300 мг у 42 больных АНЦА-СВ и 44 пациентов с различными другими ИВРЗ также отмечена его безопасность [19].

При сравнении полученных результатов с ранее опубликованными нами итогами первых 8 месяцев пандемии COVID-19 у 126 пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение РТМ [20], отмечено, что, несмотря на отсутствие различий частоты COVID-19 в 2020 г. в начале пандемии и в период применения ТЦ (17% и 19% соответственно), на фоне введения ТЦ в 92% случаев заболевание протекало в легкой форме, отсутствовали летальные исходы (рис. 3), а после истощения защитного эффекта ТЦ 44% случаев коронавирусной инфекции характеризовались затяжным течением (pCOVID), частота госпитализаций выросла до 78%, частота летальных исходов – до 22%, приблизившись к показателям первых 8 месяцев пандемии COVID-19 (55% и 15% соответственно).

Другими российскими исследователями были опубликованы результаты применения ТЦ у 48 пациентов с первичными иммунодефицитами, при которых COVID-19 может принимать затяжное течение с тяжелым исходом [21]. Все пациенты, получавшие доконтактную профилактику ТЦ в дозе 300 мг, перенесли COVID-19 в легкой форме, частота заболевания COVID-19 в течение полугода после введения ТЦ статистически значимо снижалась в сравнении с периодом за 6 месяцев до применения ТЦ (7% и 40% соответственно; $p < 0,001$).

По данным израильского исследования, применение ТЦ у 703 иммуносупрессированных пациентов на 25% снижало риск COVID-19, на 59% – потребность в госпитализации по сравнению с контрольной группой из 2812 пациентов [22].

Еще в одном отечественном исследовании, включившем 32 пациента с АНЦА-СВ, 16 из них на фоне лечения РТМ проводили доконтактную профилактику ТЦ в дозе 300 и/или 600 мг с мая 2022 г. по март 2023 г. [23]. Среди пациентов, получавших РТМ, частота COVID-19 в группе ТЦ составила 12,5%, в контрольной группе – 22,2%, статистически значимые различия отсутствовали ($p = 0,6$); вместе с тем тяжелое течение COVID-19 с летальным исходом наблюдалось только в контрольной группе. НР были зарегистрированы у 5,4% больных, все – легкого течения.

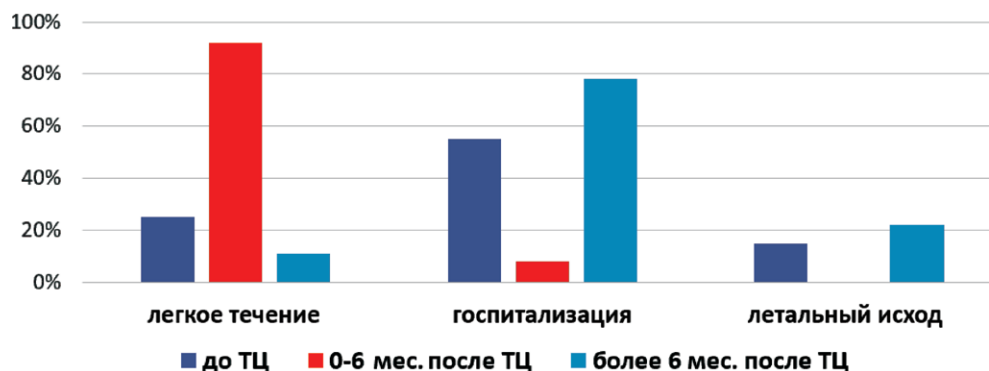


Рис. 3. Влияние доконтактной профилактики тиксагевимабом/цилгавимабом (ТЦ; Эвушелд) на течение COVID-19 по данным собственного наблюдения пациентов с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами, получающих ритуксимаб

В других исследованиях отмечено статистически значимое снижение заболеваемости COVID-19 в результате профилактического применения ТЦ. Так, у 22 пациентов с гломерулонефритом, получавших РТМ, после введения ТЦ случаи заболевания отсутствовали в период наблюдения, продолжавшийся в среднем 112 ± 23 дня, в то время как в контрольной группе COVID-19 диагностировали у 39,3% больных ($p=0,0001$) [24]. По данным 6-месячного наблюдения иммуносупрессированных пациентов с нейровоспалительными заболеваниями, риск COVID-19 в группе ТЦ был статистически значимо ниже по сравнению с контролем (6,5% и 34,1% соответственно; $p=0,002$), при этом на фоне применения ТЦ наблюдалось легкое течение COVID-19, в то время как в контрольной группе у 21% больных развилось тяжелое или средней степени тяжести заболевание [25].

В нашей группе у 4 пациентов после прекращения действия ТЦ наблюдалось затяжное течение тяжелого COVID-19 с поражением легких, упорной лихорадкой и персистенцией SARS-CoV-2, что, по-видимому, следует рассматривать в рамках рCOVID [10], отделяя его от так называемого «long COVID» или «постковидного синдрома» [2, 26, 27], под которым принято понимать присутствие патологических симптомов, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции и сохраняющихся более 12 недель. Интересно, что, по данным ранее опубликованного нами небольшого анализа постковидного синдрома, при ИВРЗ он наиболее часто развивался у пациентов с АНЦА-СВ (6 из 9 случаев), при этом протекал тяжелее и многообразнее, чем при других ИВРЗ [28].

В случаях рCOVID нами не уточнялись варианты SARS-CoV-2, присутствие живого вируса в мазках или лаважной жидкости. Предполагаемыми предикторами длительного выделения SARS-CoV-2 с сохраненной активностью являются высокая вирусная нагрузка ($>7 \text{ Log}_{10}$ копий РНК/мл в образцах), отсутствие нейтрализующих антител, иммуносупрессивное состояние. По собственным данным, на завершающем этапе исследования у пациентов с АНЦА-СВ медиана концентрации IgG антител к SARS-CoV-2 составила 70,4 [0,33–1086,1] BAU, таким образом, в большинстве случаев имелся недостаток нейтрализующих антител (значения 0,9–99 BAU рассматривают как плохой поствакцинальный ответ).

Обсуждается, что персистирующая активная репликация вируса [10] может приводить к развитию мутаций. Результаты, полученные S. Feng и соавт. [11] при секвенировании РНК SARS-CoV-2 у 192 пациентов с COVID-19 (у 39% из них проводилась терапия микофенолата мофетилем, преднизолоном, такролимусом) и серийном анализе проб у 14 пациентов для оценки влияния противовирусной терапии на эволюцию вируса, свидетельствуют о том, что конвергентные мутации SARS-CoV-2 могут возникать у иммуносупрессированных пациентов во время этиотропной терапии COVID-19 с применением как низкомолеку-

лярных противовирусных препаратов (ремдесивир, молну-пиравир), так и их комбинации с МАТ (ТЦ, бектеловимаб). В одном случае произошли две замены (K444N и G446R), расположенные в эпитопах, связывающихся с ТЦ и бектеловимабом, которыми лечили пациента, что дало основание авторам обсуждать возможное влияние МАТ на эволюцию коронавируса.

Лечение рCOVID представляет собой сложную задачу; предложено использовать сочетание МАТ и двух противовирусных препаратов в течение 5–10 дней [10, 29]. Стартовало рандомизированное исследование комбинированного противовирусного препарата нирмарелвир 150 мг + ритонавир 100 мг (Паксловид) для лечения long COVID [29]. В качестве перспективного подхода к лечению пациентов с рCOVID или long COVID рассматривается ВВИГ, обладающий широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов [30]. Применение нами комбинированного противовирусного препарата Скайвира в сочетании с ВВИГ во всех четырех случаях рCOVID было эффективным.

Заключение

- Доконтактная профилактика COVID-19 с использованием ТЦ у пациентов с АНЦА-СВ, получающих РТМ, позволила в период действия ТЦ снизить риск тяжелого COVID-19 (легкое течение у 92% больных), а также избежать летальных исходов.
- Протективное действие ТЦ сохранялось на протяжении 6–7 месяцев.
- НР, определенно связанных с введением препарата, не отмечено.
- После прекращения действия ТЦ наблюдался вираж частоты тяжелого COVID-19 с ростом потребности в госпитализации (до 78%) и частоты летальных исходов (до 22%).
- У 44% заболевших COVID-19 пациентов с АНЦА-СВ, получающих РТМ, после прекращения действия ТЦ отмечено затяжное течение COVID-19 (рCOVID). Применение для лечения рCOVID сочетания комбинированного противовирусного препарата Скайвира и ВВИГ во всех случаях было эффективным.
- Применение МАТ для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ИВРЗ требует дальнейшего глубокого изучения.

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

1. Keating SM, Higgins BW. New technologies in therapeutic antibody development: The next frontier for treating infectious diseases. *Antiviral Res.* 2024;227:105902. doi: 10.1016/j.antiviral.2024.105902
2. Насонов ЕЛ. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания:

итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(1):32–54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(1):32–54 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-32-54

3. Venkat R, Wallace ZS, Sparks JA. Considerations for pharmacologic management of rheumatoid arthritis in the COVID-19 era: A narrative review. *Curr Rheumatol Rep.* 2023;25(11):236-245. doi: 10.1007/s11926-023-01111-y
4. Singson JRC, Kirley PD, Pham H, Rothrock G, Armistead I, Meek J, et al. Factors associated with severe outcomes among immunocompromised adults hospitalized for COVID-19 – COVID-NET, 10 states, March 2020–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(27):878-884. doi: 10.15585/mmwr.mm7127a3
5. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other anti-rheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1357-1359. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604
6. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
7. Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(1):24-31. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-24-31
8. Spelman T, Forsberg L, McKay K, Glaser A, Hillert J. Increased rate of hospitalisation for COVID-19 among rituximab-treated multiple sclerosis patients: A study of the Swedish multiple sclerosis registry. *Mult Scler.* 2022;28:1051-1059. doi: 10.1177/13524585211026272
9. Singh N, Madhira V, Hu C, Olex AL, Bergquist T, Fitzgerald KC, et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin Arthritis Rheum.* 2023;58:152149. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152149
10. Meijer SE, Paran Y, Belkin A, Ben-Ami R, Maor Y, Nesher L, et al. Persistent COVID-19 in immunocompromised patients—Israeli society of infectious diseases consensus statement on diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(8):1012-1017. doi: 10.1016/j.cmi.2024.04.009
11. Feng S, Reid GE, Clark NM, Harrington A, Uprichard SL, Baker SC. Evidence of SARS-CoV-2 convergent evolution in immunosuppressed patients treated with antiviral therapies. *Viral J.* 2024;21(1):105. doi: 10.1186/s12985-024-02378-y
12. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for Evusheld (tixagevimab copackaged with cilgavimab). 2023. URL: <https://www.fda.gov/media/154701/download> (Accessed: 15th June 2024)
13. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17. 2021. [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 17. 2021 (In Russ.)]. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (Accessed: 16 December 2022).
14. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, Abram ME, Aksyuk AA, Diallo S, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Sci Transl Med.* 2022;14(635):eabl8124. doi: 10.1126/scitranslmed.abl8124
15. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al.; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620
16. Forte-Soto P, Albayaty M, Brooks D, Arends RH, Tillinghast J, Aksyuk AA, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of half-life extended severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 neutralizing monoclonal antibodies AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) in healthy adults. *J Infect Dis.* 2023;227(10):1153-1163. doi: 10.1093/infdis/jiad014
17. Cox M, Peacock TP, Harvey WT, Hughes J, Wright DW; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, et al. SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on *in vitro* studies. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(2):112-124. doi: 10.1038/s41579-022-00809-7
18. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
19. Бекетова ТВ, Левина НО, Дубинская МВ, Ускова ЮА, Розанова ИВ, Бабак ВВ, и др. Опыт применения тикасгевимаба и цилгавимаба (Эвусшелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):158-164. [Beketova TV, Levina NO, Dubinskaia MV, Uskova YuA, Rozanova IV, Babak VV, et al. Experience with Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in 86 rheumatic patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):158-164 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-158-164
20. Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):37-46. [Beketova TV, Babak VV, Suprun MD. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):37-46 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46
21. Роппельт АА, Лебединская МС, Чернов АА, Круглова ТС, Мухина ОА, Юхновская ЮД, и др. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тикасгевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами. *Терапевтический архив.* 2023;95(1):78-84. [Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, Kruglova TS, Mukhina OA, Yukhnovskaya YD, et al. Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies. *Terapevticheskii arkhiv.* 2023;95(1):78-84 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.01.202088
22. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Stein N, Saliba W. Effectiveness of Evusheld in immunocompromised patients: Propensity score-matched analysis. *Clin Infect Dis.* 2023;76(6):1067-1073. doi: 10.1093/cid/ciac855
23. Литвинова МА, Буланов НМ, Новиков ПИ, Филатова ЕЕ, Скворцов АВ, Климкина ИС, и др. Применение тикасгевимаба и цилгавимаба (Эвусшелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование. *Клиническая фармакология и терапия.* 2023;32(4):24-29. [Litvinova MA, Bulanov NM, Novikov PI, Filatova EE, Skvortsov AV, Klimkina IS, et al. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19

- in patients with ANCA-associated vasculitis: A prospective study. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2023;32(4):24-29 (In Russ.)). doi: 10.32756/0869-5490-2023-4-24-29
24. Sciascia S, Rilal MLA, Fenoglio R, Foddai SG, Radin M, Cecchi I, et al. Safety and efficacy of pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in patients with glomerular diseases who received rituximab. *Clin Kidney J*. 2023;16(9):1465-1468. doi: 10.1093/ckj/sfad111
 25. Jakimovski D, Eckert SP, Mirmosayyeb O, Thapa S, Pennington P, Hohnacki D, et al. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis prevents breakthrough COVID-19 infections in immunosuppressed population: 6-month prospective study. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(2):350. doi: 10.3390/vaccines11020350
 26. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
 27. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 condition. *Annu Rev Med*. 2023;74:55-64. doi: 10.1146/annurevmed-043021-030635
 28. Бекетова МФ, Бабак ВВ, Супрун МД, Бекетова ТВ, Георгинова ОА. К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):162-164. [Beketova MF, Babak VV, Suprun MD, Beketova TV, Georginova OA. On the issue of post COVID-19 condition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):162-164 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-162-164
 29. McCarthy MW. Paxlovid as a potential treatment for long COVID. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(17):1839-1843. doi: 10.1080/14656566.2023.2262387
 30. McCarthy MW. Intravenous immunoglobulin as a potential treatment for long COVID. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(12):1211-1217. doi: 10.1080/14712598.2023.2296569

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

Левина Н.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4546-9817>

Ускова Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1022-4297>

Розанова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-7343>

Дубинская М.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8192-537X>

Евдокимова С.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3120-0545>

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Бекетова М.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

Девяткин А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9230-1270>

Обновленные международные рекомендации (EULAR, 2023) по лечению псориатического артрита

Ю.Л. Корсакова¹, Т.В. Коротаева¹, Ш.Ф. Эрдес¹, Е.Ю. Логинова¹, 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: Корсакова Юлия Леонидовна, yulkorsakova@bk.ru
Contacts: Yulia Korsakova, yulkorsakova@bk.ru

Поступила 01.09.2024
Принята 17.09.2024



Корсакова Ю.Л. – старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов



Коротаева Т.В. – начальник отдела спондилоартритов



Эрдес Ш.Ф. – ведущий научный сотрудник лаборатории аксиального спондилоартрита



Логинова Е.Ю. – старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов



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

В последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении псориатического артрита (ПсА). Расширились возможности терапии псориаза (Пс) и ПсА. Для лечения ПсА применяют следующие лекарственные средства: традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП); генно-инженерные биологические препараты, влияющие на фактор некроза опухоли, интерлейкин (ИЛ) 12/23 или ИЛ-23, а также ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф и таргетные синтетические БПВП, которые ингибируют янус-киназы или фосфодиэстеразу 4. Со времени публикации рекомендаций Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению ПсА 2019 г. произошли изменения, поэтому потребовалось их обновление, в котором рассматривается лечение всего спектра проявлений ПсА, включая внескелетные изменения и сопутствующие заболевания. Обновленные рекомендации включают 7 общих принципов и 11 рекомендаций. В статье представлены рекомендации EULAR 2023 г. по лечению ПсА, а также перспективные направления научных исследований. Обновленные рекомендации должны быть полезны не только клиницистам, но и пациентам при обсуждении вариантов лечения и принятии решений.

Ключевые слова: псориатический артрит, международные рекомендации для лечения псориатического артрита

Для цитирования: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Эрдес ШФ, Логинова ЕЮ, Насонов ЕЛ. Обновленные международные рекомендации (EULAR, 2023) по лечению псориатического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):474–483.

UPDATED INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS (EULAR, 2023)
FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Yulia L. Korsakova¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Shandor Erdes¹, Elena Yu. Loginova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

In recent years, there has been significant progress in the study of psoriatic arthritis (PsA). The possibilities of psoriasis (Ps) and PsA therapy have expanded. The following drugs are used for the treatment of PsA: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs); biological DMARDs targeting tumour necrosis factor (TNF), interleukin (IL) 12/23 or IL-23 pathway, and IL-17A and IL-17A/F pathway; and targeted synthetic DMARDs that inhibit Janus kinases or phosphodiesterase 4. There have been changes since the last EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) recommendations for the treatment of PsA from 2019, so an update was required, which examines the treatment of the entire spectrum of PsA manifestations, including cutaneous Ps, extra-musculoskeletal manifestations and concomitant diseases. The updated recommendations include 7 general principles and 11 recommendations. The article presents the EULAR recommendations for the treatment of PsA, as well as research agenda indicating priorities for future research in PsA. The updated recommendations should be useful not only for clinicians, but also for patients when discussing treatment options and making decisions.

Key words: psoriatic arthritis, international recommendations for the treatment of psoriatic arthritis

For citation: Korsakova YuL, Korotaeva TV, Erdes S, Loginova EYu, Nasonov EL. Updated international recommendations (EULAR, 2023) for the treatment of psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):474–483 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-474-483

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — комплексное иммуноопосредованное заболевание, при котором у трети больных псориазом (Пс) наблюдаются как воспалительное поражение скелетно-мышечной системы (периферических суставов и аксиальных структур), так и экстраартикулярные проявления (преимущественно дактилиты, энтезиты, Пс ногтей, реже — увеиты и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)) [1, 2]. ПсА также связан с сопутствующими сердечно-сосудистыми, психологическими и метаболическими нарушениями, что оказывает влияние на качество жизни больных, выбор терапии и её эффективность. Несмотря на проводимое лечение, с течением времени наблюдается прогрессирование ПсА, которое характеризуется нарастанием деструктивных изменений в суставах, более частым вовлечением позвоночника, ухудшением функциональных способностей пациентов и развитием сопутствующей патологии [3]. Поэтому остается актуальным активное использование имеющихся в настоящее время высокоэффективных методов лечения с учетом современных рекомендаций.

За последние 20 лет были разработаны различные медикаментозные стратегии лечения, направленные на уменьшение воспаления и улучшение исходов при ПсА. В настоящее время ПсА является заболеванием, для лечения которого одобрено большое количество лекарственных препаратов [4]. По этой причине различные международные общества, включая Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; 2019) и Группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; 2021), опубликовали рекомендации по лечению и тактике ведения пациентов [5–7]. Рекомендации EULAR по лечению ПсА впервые появились в 2012 г. и обновлены в 2015 и 2019 гг. С тех пор стали доступны препараты с новыми механизмами действия, а также накопились данные долгосрочных наблюдений для существующих препаратов, в связи с чем в марте 2024 г. опубликованы обновленные рекомендации EULAR по лечению ПсА [4].

В последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении ПсА. В частности, развивается концепция предупреждения развития ПсА у больных Пс (T2I, Treat-to-Intercept), разрабатывается дефиниция субклинического ПсА, изучается эффективность таргетной терапии, модифицируются цели лечения, в число которых включено

достижение не только ремиссии, но и очень низкой активности заболевания во всех клинических доменах с учетом мнения пациента, расширяется комплексный подход к оценке активности ПсА, в том числе и с учетом сопутствующих заболеваний [8–11].

Расширились возможности терапии Пс и ПсА. Для лечения ПсА применяют следующие лекарственные средства: традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат (МТ), сульфасалазин (ССЗ) и лефлуномид (ЛЕФ); генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), влияющие на фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ) 12/23 или ИЛ-23, а также ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф и таргетные синтетические БПВП (тсБПВП), которые ингибируют янус-киназы (иЯК) или фосфодиэстеразу 4 (ФДЭ4) (табл. 1).

Таблица 1. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения псориатического артрита

Тип препарата	Мишень	Название препаратов
Традиционные синтетические БПВП	ФНО-α	Метотрексат
		Лефлуномид
		Сульфасалазин
		Адалимумаб
		Цертолизумаб
ГИБП	ИЛ-12/23	Этанерцепт
		Инфликсимаб
		Голimumаб
		Устекинумаб
		Иксекизумаб
	ИЛ-17А	Нетакимаб*
	ИЛ-17А/ F	Секукинумаб
		Бимекизумаб**
	ИЛ-23-p19	Гуселькумаб
	ИЛ-23-p19	Рисанкизумаб
тсБПВП	CTLA4	Абатацепт**
	ФДЭ4	Апремиласт
	ЯК	Тофацитиниб
		Упадацитиниб

Примечание: БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ — интерлейкин; CTLA4 — ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4); тсБПВП — таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ФДЭ4 — фосфодиэстераза 4; ЯК — янус-киназа (Janus kinase); * — одобрен для лечения псориатического артрита в Российской Федерации; ** — в настоящее время не одобрен для лечения псориатического артрита в Российской Федерации

Со времени создания последних рекомендаций EULAR по лечению ПсА 2019 г. произошли изменения [5, 7, 12], поэтому потребовалось их обновление, в котором рассматривается лечение всего спектра проявлений ПсА, включая кожный Пс, внескелетные изменения и сопутствующие заболевания.

Обновленные рекомендации разрабатывались 36 экспертами из разных стран и включают 7 общих принципов и 11 рекомендаций, основаны на 38 публикациях, охватывающих 18 препаратов, а также из обзора безопасности, охватывающего 24 публикации.

Общие принципы

А. ПсА — гетерогенное и потенциально тяжелое заболевание, которое может потребовать мультидисциплинарного подхода в лечении.

В. Лечение больных ПсА должно быть направлено на обеспечение наилучшей медицинской помощи и должно основываться на совместном решении пациента и ревматолога с учетом эффективности, безопасности, предпочтений пациента и затрат.

С. Ревматологи — специалисты, которые должны в первую очередь лечить скелетно-мышечные проявления ПсА; при наличии клинически значимого поражения кожи ревматолог и дерматолог должны сотрудничать в диагностике и лечении.

Д. Основной целью лечения больных ПсА является максимальное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации функций и социального участия; подавление воспаления является важным компонентом достижения этих целей.

Е. При ведении больных ПсА следует учитывать каждое скелетно-мышечное проявление и принимать соответствующие решения о лечении.

Ф. При ведении больных ПсА следует учитывать внескелетные проявления (поражение кожи, глаз и желудочно-кишечного тракта). Следует также учитывать сопутствующие заболевания, такие как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания или депрессию.

Г. При выборе лечения следует принимать во внимание индивидуальную безопасность лекарственных средств с различными механизмами действия для оптимизации соотношения пользы и риска.

Комментарий. Обновленные рекомендации включают семь общих принципов (А–Г), три из которых остались неизменными с момента последней публикации (А, Д, Е), а три (В, С, Ф) были изменены. В частности, эксперты впервые выделили ожирение как значимый фактор выбора терапии. Кроме того, по сравнению с редакцией 2019 г. введен новый седьмой общий принцип (Г), который касается выбора безопасного метода терапии. Это добавление было вызвано полученными недавно серьезными сигналами в отношении безопасности иЛАС (тофацитиниба) у больных ревматоидным артритом (5-летнее исследование ORAL-Surveillance). Было отмечено, что длительное лечение тофацитинибом сопровождалось повышением риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также тяжелых инфекций, в том числе *Herpes zoster*, и тромбоза. По этой же причине, по мнению экспертов EULAR, иЛАС не могут стать первой линией терапии больных ПсА.

Рекомендации

На рисунке 1 представлен обобщенный алгоритм рекомендаций по лечению ПсА.

В рекомендациях EULAR отмечено, что цель терапии при ПсА соответствует принципам «лечения до достижения цели» [13, 14], а также что в настоящее время определение ремиссии при ПсА остается предметом дискуссий [15–17]. Активность заболевания следует регулярно оценивать по отдельным проявлениям (включая изменения суставов, кожи, энтезит, дактилит, аксиальное поражение), и корректировка лечения зависит от преобладающих симптомов заболевания в данный момент [18].

Применение НПВП и местных ГК в настоящее время ограничено конкретными группами пациентов, а именно теми, кто страдает олигоартритом без факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, псориаз ногтей, эрозии, дактилит, повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка), при энтезите или преобладающем аксиальном поражении. Их использование должно быть кратковременным, обычно не более 4 недель. Полиартрит или олигоартрит в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза следует лечить БПВП. Системное применение ГК в настоящей версии не рекомендуется. ГК имеют ряд потенциальных проблем с безопасностью, особенно принимая во внимание высокую распространенность при ПсА сопутствующих заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска [10, 19]. НПВП используют как симптоматическую терапию для уменьшения скелетно-мышечной боли, но они не влияют на Пс. НПВП и локальные инъекции ГК рекомендуется применять для временного облегчения симптомов и местного воспаления, и при необходимости их можно использовать в сочетании с БПВП. Однако при лечении (потенциально долгосрочном) НПВП необходимо учитывать аспекты безопасности такой терапии. При преобладании аксиального поражения в соответствии с рекомендациями Международного общества оценки спондилоартритов (ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society) и EULAR для аксиальных спондилоартритов (аксСпА) применение НПВП ограничивают 4 неделями, после этого срока при стойком сохранении симптомов заболевания такую терапию считают неэффективной [20]. Больным ПсА с периферическим артритом рекомендуется быстро назначать прием стандартных синтетических БПВП, отдавая предпочтение МТ. Рекомендуется начало лечения БПВП одновременно (или близко по времени) с началом симптоматической терапии у пациентов как с полиартритом, так и с олигоартритом и наличием факторов неблагоприятного прогноза. Если эта стратегия не помогает пациентам достичь цели лечения, то следует назначить ГИБП, причем нет предпочтений в отношении того, какой класс выбрать для этой группы пациентов.

Следует отметить, что, в отличие от GRAPPA 2021, конкретных рекомендаций по терапии дактилита не представлено. Дактилит рассматривается как сочетание олигоартрита, теносиновита и энтезита. Подход к терапии больных с изолированным дактилитом такой же, как и при олигоартрите, включает использование внутрисуставных инъекций ГК и БПВП [21]. В качестве БПВП назначаются МТ, ССЗ или ЛЕФ. Имеются новые данные об эффективности МТ при дактилите.

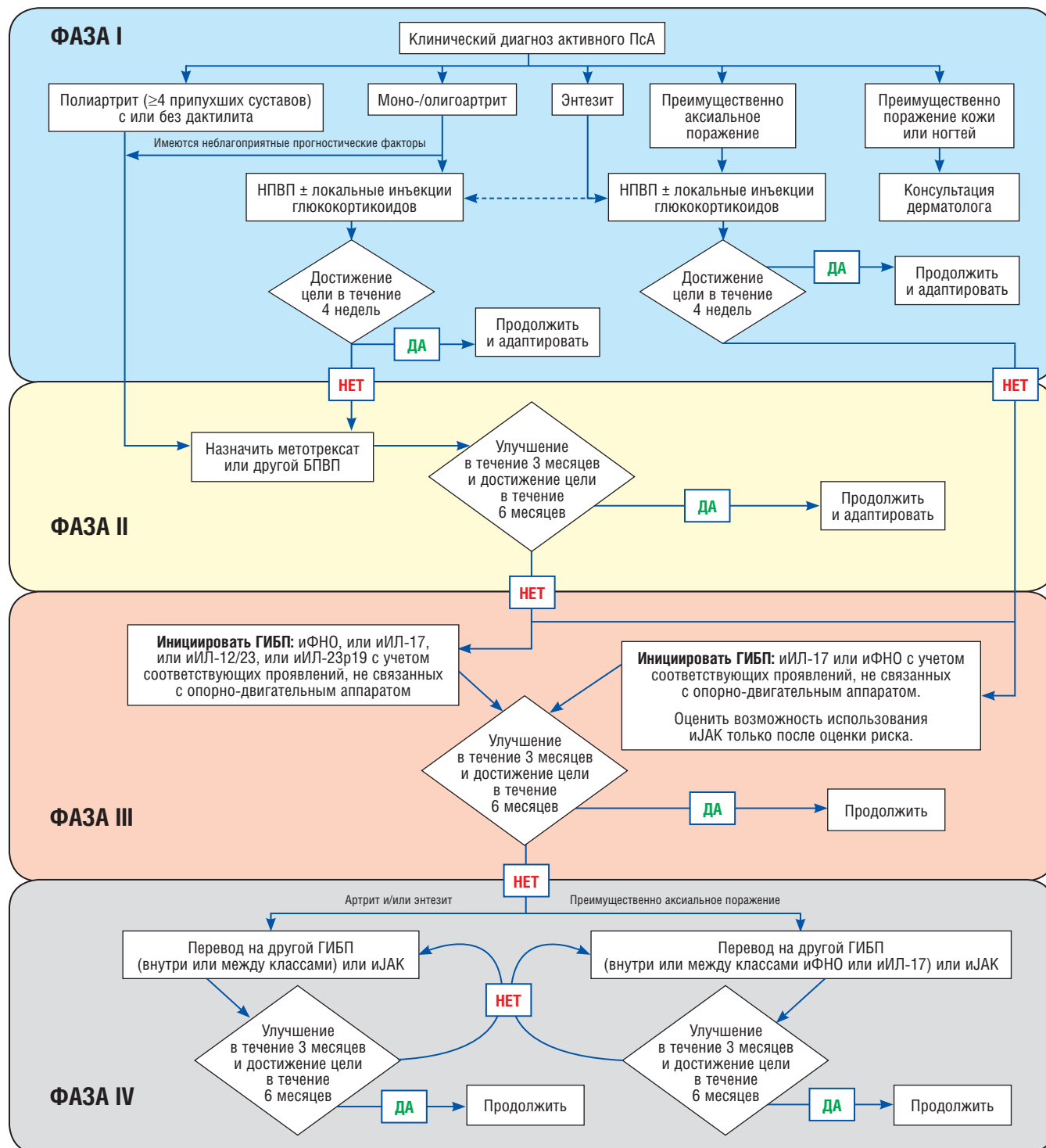


Рис. 1. Алгоритм рекомендаций по лечению псориатического артрита (ПсА) EULAR 2023: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иФНО – ингибиторы фактора некроза опухоли; иИЛ – ингибиторы интерлейкина; иЯК – ингибитор янус-киназы (Janus kinase)

1. Лечение должно быть направлено на достижение цели – ремиссии или, как вариант, низкой активности заболевания с регулярным контролем активности заболевания и соответствующей коррекцией терапии.
2. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут быть использованы для уменьшения симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата; местные инъекции глюкокортикоидов могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии.
3. У пациентов с полиартритом или с моноартритом/олигоартритом в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза (эрозии суставов, повышение острофазовых показателей, дактилит или Пс ногтей) БПВП следует начинать как можно скорее, причем у больных с клинически значимым поражением кожи предпочтительно назначение МТ.
4. У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом хотя бы на один БПВП следует начинать терапию ГИБП.
5. У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом по крайней мере на один ГИБП или при непереносимости ГИБП может быть рассмотрен вопрос о назначении иЯК с учетом безопасности такого лечения.

6. У пациентов с легким течением заболевания (олигоартрит или энтезимальное поражение без факторов неблагоприятного прогноза) и неадекватным ответом по крайней мере на один БПВП, которым невозможно назначить ни ГИБП, ни иJAK, может быть рассмотрен вопрос о применении ингибитора ФДЭ4.
7. У пациентов с энтезитом, однозначно связанным с ПсА, и недостаточным ответом на НПВП или локальное введение глюкокортикоидов следует рассмотреть возможность терапии ГИБП.
8. У пациентов с клинически значимым аксиальным поражением с недостаточным ответом на НПВП следует рассмотреть вопрос о назначении ингибитора ИЛ (иИЛ) 17A, ингибитора ФНО (иФНО) и ИЛ-17A/F или иJAK.
9. При выборе терапии среди лекарственных препаратов с различными механизмами действия следует учитывать внескелетные проявления, связанные с ПсА; при клинически значимом поражении кожи предпочтение следует отдавать иИЛ-17A/F, иИЛ-23 или иИЛ-12/23; при увеите – моноклональным антителам к ФНО; при ВЗК – моноклональным антителам к ФНО, или иИЛ-23, или иИЛ-12/23, или иJAK.
10. У пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью ГИБП или иJAK следует рассматривать переход на другой ГИБП или иJAK, включая одно переключение внутри класса.
11. У пациентов в состоянии стойкой ремиссии может быть рассмотрен вопрос о снижении дозы препарата.

В обновленные рекомендации включены два ингибитора ИЛ-23p19 – гуселькумаб и рисанкизумаб, а также новый иJAK упадацитиниб и недавно одобренный Европейским медицинским агентством (ЕМА) иИЛ-17A/F бимекизумаб.

Рекомендации для пациентов с моно- или олигоартритом и факторами неблагоприятного прогноза сходны с таковыми для полиартрита: синтетические БПВП следует начинать незамедлительно, предпочтительно с МТ, если присутствует значительное поражение кожи.

Поскольку рекомендации EULAR соответствуют принципу «лечения до достижения цели» (T2T, Treat-to-Target), который подразумевает снижение активности заболевания как минимум на 50% в течение 3 месяцев и достижение цели лечения в течение 6 месяцев, терапию БПВП не следует продолжать, если эти цели не достигнуты. При неэффективности БПВП можно использовать ГИБП. Эта рекомендация актуальна для пациентов с периферическим артритом и, следовательно, предназначена для пациентов как с моно-/олигоартритом, так и с полиартритом. Однако там, где периферическое поражение ограничено и нет факторов неблагоприятного прогноза, вполне разумно применить второй БПВП до инициации ГИБП/тсБПВП, если это решение принято совместно врачом, назначающим препарат, и пациентом.

При неэффективности хотя бы одного БПВП рекомендуется начать лечение одним из доступных ГИБП [22]. Ингибиторы JAK эффективны при ПсА, но имеющиеся данные по балансу эффективности, безопасности, стоимости и опыта долгосрочного применения ГИБП явно свидетельствуют в их пользу по сравнению с иJAK. Что касается ГИБП, то порядок предпочтений не указан, поскольку ни один ГИБП не продемонстрировал превосходства в отношении поражения суставов над другими ГИБП [23–25]. В рекомендации включен препарат абатацепт, который по механизму действия относят к блокаторам ко-стимуляции лимфоцитов. Несмотря на то, что, по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ), эффективность абатацепта статистически значимо превосходит таковую у плацебо, его применение в контексте данных рекомендаций ограничено [26].

В отличие от скелетно-мышечных проявлений, внескелетные проявления, связанные с ПсА, допускают различный порядок назначения ГИБП [22]. В двух исследованиях ГИБП при ПсА, посвященных сравнению иИЛ-17A с адалимумабом, была продемонстрирована схожая эффективность иИЛ-17A и иФНО в отношении влияния на артрит, в то время как влияние на кожный Пс оказалось лучше при лечении иИЛ-17A [23, 24]. Кроме того, существуют доказательства более высокой эффективности ГИБП по сравнению с МТ при Пс [27].

В РКИ все ГИБП и иJAK тормозят рентгенологическое прогрессирование изменений суставов; для апремиласта такие данные отсутствуют.

По данным систематического обзора литературы, безопасность различных категорий ГИБП представляется приемлемой [22]. Все ГИБП повышают риск развития инфекций [22]. Этот риск на фоне лечения иФНО хорошо известен. Кандидоз (обычно слизисто-кожный) чаще возникает при лечении иИЛ-17A и иИЛ-17A/F, особенно последнего [28, 29]. Хотя иИЛ-23-p19 является более новым препаратом, его безопасность представляется удовлетворительной, как и устекинумаба, который также влияет на ИЛ-23 (цепь p40); профиль его неблагоприятных реакций хорошо известен и считается удовлетворительным [22].

В соответствии с недавно обновленными рекомендациями ASAS/EULAR для аксСпА [20] считается, что БПВП неэффективны в случае наличия аксиального поражения при ПсА. Рекомендуются ГИБП, влияющие на ФНО, ИЛ-17A и ИЛ-17A/F, а также тсБПВП (иJAK). При назначении иJAK следует учитывать вопросы безопасности.

Аксиальный ПсА (аксПсА) остается сложным клиническим вариантом ПсА с точки зрения дефиниции и явных различий с аксСпА. При преимущественном поражении позвоночника среди ГИБП предпочтительно назначение иИЛ-17A. Это связано с результатами РКИ MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in psorIatic arthritis with SEcukinumab), где продемонстрирована эффективность иИЛ-17A секукинумаба по сравнению с плацебо у больных ПсА в сочетании с аксиальными проявлениями [30]. Данные об эффективности иФНО, других иИЛ17A и иJAK при аксПсА либо экстраполированы, либо получены при субанализе соответствующих РКИ для аксСпА и ПсА. В отношении применения иИЛ23 и иИЛ12/23 при аксПсА данные противоречивы. Представлены обнадеживающие результаты субанализов РКИ для устекинумаба и гуселькумаба у больных ПсА с поражением позвоночника (2-летнее применение). Продолжается РКИ прямого изучения эффективности гуселькумаба при аксПсА. Однако учитывая отрицательные результаты исследования препаратов этой группы при аксСпА, применение иИЛ-23 в данном случае не рекомендуется [20, 31–33].

Как правило, при принятии решения о назначении нового препарата необходимо учитывать безопасность и сопутствующие заболевания. Более полные данные относительно аспектов безопасности ГИБП указаны в информации о каждом препарате. Остается нерешенным вопрос о выборе первого ГИБП при ПсА из-за отсутствия соответствующих исследований, небольшого числа РКИ прямых сравнений при ПсА, а также отсутствия индивидуальных предикторов

ответа на лечение [34]. Эксперты отмечают, что ключевое значение имеет оценка активности и варианта клинического фенотипа ПсА, внескелетных проявлений, особенно ВЗК, увеита, псориаза гладкой кожи и ногтей (рис. 1). Также следует учитывать сопутствующие заболевания [35, 36]. Необходимы дальнейшие исследования предикторов ответа на терапию, включая влияние пола [37, 38].

ГИБП первой линии часто назначаются в сочетании с БПВП, например с МТ [39, 40]. Однако существуют противоречивые данные относительно большей эффективности применения ГИБП в сочетании с МТ у пациентов с преимущественным поражением периферических суставов и отсутствуют доказательства пользы МТ у пациентов с аксиальным воспалением [20, 41, 42]. Данных в поддержку комбинированной терапии недостаточно. Рекомендуется комбинировать первый ГИБП с ранее назначенным БПВП во всех случаях, когда такое лечение уже переносится пациентом и, в частности, когда первым ГИБП является иФНО.

EULAR предлагает использовать иЯК при неэффективности ГИБП или в тех случаях, когда имеются противопоказания к их назначению; предпочтительным представляется пероральное применение препарата или существует риск несоблюдения режима выполнения инъекций. После 2019 г. появились новые данные об эффективности при ПсА иЯК, таких как упадацитиниб [43]. Однако следует учитывать, что использование иЯК ограничивается с учетом повышенного риска сердечно-сосудистых и злокачественных заболеваний, наблюдавшихся при использовании тофацитиниба у пожилых больных РА с сердечно-сосудистыми факторами риска [44–46]. Применение иЯК, как и назначение ГИБП, связано с увеличением частоты инфекций, более высокой для опоясывающего герпеса [22]. Недавно были опубликованы данные о безопасности иЯК тофацитиниба и упадацитиниба при ПсА, которые оказались обнадеживающими; однако период наблюдения был непродолжительным, и необходимы дальнейшие наблюдения [47, 48]. Меры предосторожности, рекомендованные для больных РА, также должны быть приняты в отношении пациентов с ПсА, особенно потому что различные сопутствующие заболевания, ограничивающие применение иЯК, при ПсА могут быть более распространены, чем при РА (например, ожирение и сердечно-сосудистые факторы риска). Ограничения по применению иЯК включают возраст старше 65 лет, статус курения и другие сердечно-сосудистые/венозные/онкологические факторы риска [45, 46].

Недавно проведенное исследование FOREMOST подтвердило эффективность ингибитора ФДЭ4 апремиласта по сравнению с плацебо при олигоартикулярном ПсА [49]. Тем не менее, апремиласт отличается от ГИБП или тсБПВП не только относительно низкой эффективностью, но и отсутствием данных о влиянии на развитие деструктивных процессов в суставах. Применение апремиласта в комбинации с иФНО не указано в инструкции к препарату — это более дорогостоящая комбинированная терапия, которая не имеет подтверждающих данных РКИ и поэтому не может быть рекомендована.

Для пациентов с преимущественным поражением позвоночника и энтезисов предложен собственный алгоритм лечения. Отмечено, что стандартные синтетические БПВП у таких больных неэффективны; при необходимости усиления терапии предпочтительно применение иФНО, иИЛ-17 или иЯК.

Экспертами отмечено, что диагностика энтезита, однозначно связанного с ПсА (см. рекомендацию 7), может потребовать дополнительного визуализационного обследования, чтобы избежать «перелечивания» пациентов с болью в зонах энтезисов, не связанной с ПсА (например, при наличии фибромиалгии или повторяющейся механической травматизации) [50, 51]. Новые данные показывают, что МТ может быть эффективен при энтезите, обеспечивая улучшение примерно у 30% пациентов [22, 52, 53]. Однако эти данные по МТ недостаточно убедительны, чтобы рекомендовать его в качестве основного препарата для данной категории больных. В случае явного преобладания энтезисов предлагается начать терапию ГИБП (без предпочтения какому-либо конкретному механизму действия), поскольку все одобренные в настоящее время ГИБП при энтезите продемонстрировали аналогичные показатели эффективности, хотя сравнительные испытания (head-to-head) отсутствуют [22]. Следует отметить, что тсБПВП являются альтернативным вариантом лечения энтезита, при их использовании следует всегда учитывать соотношение пользы и риска, в частности, для иЯК [45, 46].

Другим важным обновлением рекомендаций EULAR 2023 является диагностика связанных с ПсА внескелетных проявлений, которые могут повлиять на выбор терапии. Важнейшим из них при ПсА является кожный Пс. Хотя большинство больных ПсА страдают кожным Пс или имеют Пс в анамнезе, данные ревматологических регистров указывают на то, что у многих пациентов с ПсА выявляется минимальное или умеренное поражение кожи [54]. Однако существует так называемый псориаз «проблемной» локализации, который даже при ограниченном по площади поражении может рассматриваться как важный для пациента, то есть негативно влияющий на качество его жизни (как в случае с поражением лица или гениталий) [5]. Отдельно следует упомянуть псориаз ногтей, который в рекомендациях GRAPPA выделен в отдельный клинический фенотип ПсА, а экспертами EULAR признан фактором неблагоприятного прогноза. С нашей точки зрения, такой подход является обоснованным, так как в ряде исследований показано, что, с одной стороны, поражение ногтей при ПсА рассматривается как вариант энтезита, с другой — ассоциируется с более частым развитием эрозий суставов и более тяжелым течением спондилита. Для таких больных рекомендуется назначение в первую очередь иИЛ-17А, иИЛ-17А/Ф или иИЛ-23. Имеются убедительные данные, включая исследования, посвященные терапии кожного Пс, демонстрирующие, что препараты, воздействующие на ИЛ-23 и ИЛ-17, превосходят иФНО и иЯК при лечении Пс [27, 55–58].

Увеит при ПсА встречается не так часто, как при акс-СПА; его распространенность составляет около 5% [2]. В настоящее время препаратами с прямым доказательством эффективности при увеите являются моноклональные иФНО (например, адалимумаб и инфликсимаб).

При наличии ВЗК, которыми страдают 2–4% больных ПсА [2] EULAR рекомендует использовать иФНО, иИЛ-12/23, иИЛ-23 или иЯК. К препаратам, разрешенным для лечения ВЗК, относятся моноклональные антитела к ФНО (например, адалимумаб и инфликсимаб), иИЛ-12/23 (устекинумаб), иИЛ-23 (рисанкизумаб) и два иЯК [59–63]. ИИЛ-17 (как А, так и А/Ф) не рекомендуются при активном ВЗК, учитывая повышенный риск обострений [64–66].

При неэффективности проводимого лечения рекомендуется переключаться между ГИБП или между ГИБП и иJAK. В рекомендации включен абатацепт в качестве варианта терапии [26], но отмечено, что он продемонстрировал незначительную эффективность, и, следовательно, этот препарат следует использовать только при неэффективности одного или нескольких других таргетных препаратов.

Помимо рекомендаций по лечению, в публикации рассматриваются такие проблемы, как смена лекарств

и постепенное снижение их дозировки для пациентов, находящихся в устойчивой ремиссии. Появилось больше данных о снижении дозы препарата при наличии ремиссии заболевания [67–69]. Рекомендации подразумевают «уменьшение дозы», а не прекращение приема препарата, поскольку последнее обычно приводит к обострению.

Эксперты, разрабатывавшие рекомендации, выделили ряд актуальных проблем, которые требуют углубленного изучения, и предложили обширную программу исследований (табл. 2).

Таблица 2. Перспективные направления исследований при псориатическом артрите

Тематика	Вопрос/проблема/задачи
Ответственность/обязанности	Роль ревматолога по сравнению с другими специалистами в лечении ПсА
Патогенез	- Механизм поражения различных тканей при ПсА - Патогенез аксиального ПсА - Связь микробиома с началом и прогрессированием заболевания - Гистологические изменения синовиальной оболочки, которые могут быть использованы в качестве предикторов ответа - Определение новых терапевтических мишеней - Понимание биопатологии рефрактерного/невосприимчивого к лечению ПсА - Генетика ПсА
Очень ранний ПсА	- Биомаркеры преคลินิกического ПсА - Определение стратегий скрининга для выявления ПсА среди пациентов с Пс: необходим ли скрининг, и если да, то в каких группах населения, как и когда? - Критерии ранней диагностики ПсА и роль визуализации - Предотвращение прогрессирования Пс до ПсА: предварительная терапия ПсА/перехват (эффективность БПВП в предотвращении прогрессирования от Пс к ПсА) - Изучение возможностей в рамках программы «Окно возможностей»
Назначение лекарств/прогнозирование ответа на терапию и биомаркеры	- Изучение влияния пола на выбор лечения, его эффективность и продолжительность - Включение ультразвукового исследования в процесс принятия решений - Биомаркеры для прогнозирования заболевания и ответа на терапию - Прогнозирование ответа на терапию на основании генетики (наследственности) и полигенетических методов (полигенетики)
Выбор первого болезнь-модифицирующего препарата	- Биоаналоги в сравнении с МТ в качестве стратегии выбора в клинических испытаниях - Сравнение прямых и косвенных затрат, эффективности и побочных эффектов среди работающих больных на ранней стадии ПсА, с тяжелым течением, не получавших прежде ГИБП; есть ли какие-либо преимущества у использования МТ по сравнению с биоаналогами у больных такой группы?
Исходы ПсА	- Разработка/валидация суммарных индексов активности ПсА - Консенсус по основным итогам исследований ПсА - Приемлемые результаты лечения для кожи и суставов - Эффективность апремиласта в отношении структурных изменений - Безлекарственная ремиссия как исход при ПсА
Лечение	- Эффективность традиционных синтетических БПВП в лечении дактилита - Оценка комбинаций традиционных синтетических БПВП с ГИБП в сравнении с монотерапией ГИБП - Комбинации ГИБП
Контекстные факторы при ПсА	- Пол и гендерная принадлежность - Возраст
Безопасность	- Различия безопасности при ПсА иJAK и других лекарственных препаратов - Безопасность подавления тирозинкиназы при ПсА - Долгосрочные исследования безопасности при ПсА
Аксиальный ПсА	- Патогенез аксиального ПсА и аксСпА - Критерии для дифференциации и выявления перекреста аксСпА и ПсА - иJAK при аксиальном ПсА - Оценка поражения позвоночника: определение сходств и различий с аксСпА
Коморбидные заболевания	- Влияние сопутствующих заболеваний на выбор лекарственного средства - Влияние метаболических нарушений на активность заболевания - Влияние различных БПВП на сердечно-сосудистый риск - Влияние немедикаментозных вмешательств на мультиморбидность - Энтезиальный ПсА: перекрест с распространенным болевым синдромом и роль визуализации в диагностике - Лечение боли, которая не поддается обычной терапии - Повышенная утомляемость при ПсА - Решение проблемы трудно поддающихся лечению пациентов (difficult-to-manage ПсА)
Смена терапии/переключение	- Повторное переключение в пределах одного класса БПВП. - Переключение и переход с одного препарата на другой

Примечание: ПсА – псориатический артрит; Пс – псориаз; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; МТ – метатрексат; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иJAK – ингибиторы янус-киназ (Janus kinase); аксСпА – аксиальный спондилоартрит

В заключение: ПсА характеризуется многообразными клиническими проявлениями и ассоциируется с сопутствующими заболеваниями, которые следует учитывать при выборе терапии. Больные ПсА вынуждены бороться с этим заболеванием на протяжении жизни. Обновленные рекомендации 2023 г. должны быть полезны не только клиницистам, но и пациентам при обсуждении вариантов лечения и принятии решений. Международная группа экспертов EULAR обновила и программу исследований, которые могут способствовать более глубокому изучению вопросов патогенеза ПсА, аксиального поражения при этом заболевании, эффективности и безопасности различных методов лечения, влияние коморбидных заболеваний и пола на течение ПсА и других.

Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Совершенствование диагностики

и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных», утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный номер темы в ЕГИСУ 1021051503111-9).

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, дизайна и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:2095–2096. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Pittam B, Gupta S, Harrison NL, Robertson S, Hughes DM, Zhao SS. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2199–2206. doi: 10.1093/rheumatology/keaa062
- Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ, и др. Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):622–627. [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EY, Gubar EE, Vorobyeva LD, Glukhova SI, et al. A new integral enthesial-comorbidity index of psoriatic arthritis activity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):622–627 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201506
- Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):706–719. doi: 10.1136/ard-2024-225531
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700–712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
- Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465–479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0
- Coates L, Gossec L. The updated GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis: Similarities and differences. *Joint Bone Spine*. 2023;90(1):105469. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105469
- Zabotti A, De Marco G, Gossec L, Baraliakos X, Aletaha D, Iagnocco A, et al. EULAR points to consider for the definition of clinical and imaging features suspicious for progression from psoriasis to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):1162–1170. doi: 10.1136/ard-2023-224148
- Alharbi S, Ye JY, Lee KA, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Remission in psoriatic arthritis: Definition and predictors. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1494–1499. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.012
- Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: Lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):461–474. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
- Lubrano E, Sciffignano S, de Vlam K, Ronga M, Perrotta FM, Lories R. Triple jump for the optimal management of psoriatic arthritis: Diet, sleep and exercise – A review. *RMD Open*. 2023;9(3):e003339. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003339
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. doi: 10.1002/art.40726
- Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): A UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–2498. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
- Mease PJ, Coates LC. Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):786–796. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.021
- Hagège B, Tan E, Gayraud M, Fautrel B, Gossec L, Mitrovic S. Remission and low disease activity in psoriatic arthritis publications: A systematic literature review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1818–1825. doi: 10.1093/rheumatology/keaa030
- Landewé RBM, van der Heijde D. Use of multidimensional composite scores in rheumatology: Parsimony versus subtlety. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:280–285. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216999
- Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):673–680. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242
- Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, Welsing PMJ, van Laar JM. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4232–4244. doi: 10.1093/rheumatology/keac129
- Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
- Vieira-Sousa E, Alves P, Rodrigues AM, Teixeira F, Tavares-Costa J, Bernardo A, et al. GO-DACT: A phase 3b randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Golimumab plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in improving DACTylitis in MTX-naïve patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):490–498. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216500

22. Kerschbaumer A, Smolen JS, Ferreira RJO, Bertheussen H, Baraliakos X, Aletaha D, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: A systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):760-774. doi: 10.1136/ard-2024-225534
23. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
24. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al.; EXCEED Study Group. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): A double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;395(10235):1496-1505. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X
25. Gossec L, Siebert S, Bergmans P, de Vlam K, Gremese E, Joven-Ibáñez B, et al. Persistence and effectiveness of the IL-12/23 pathway inhibitor ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: 1-year results from the real-world PsABio Study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):823-830. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221640
26. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210724
27. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Garcia-Doval I, Hua C, Hughes C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6
28. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naïve to biologic treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*. 2023;401(10370):25-37. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9
29. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*. 2023;401(10370):38-48. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0
30. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: Results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):582-590. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808
31. Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, Kafka S, Karayekar CS, You Y, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in TNFi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: Pooled results from two phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open*. 2020;6(1):e001149. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001149
32. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728
33. Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty SD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: A post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e715-e723. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00105-3
34. Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, Kubo S, Iwata S, Miyazaki Y, et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):336-344. doi: 10.1093/rheumatology/key069
35. Leung YY, Eder L, Orbai AM, Coates LC, de Wit M, Smolen JS, et al. Association between obesity and likelihood of remission or low disease activity status in psoriatic arthritis applying index-based and patient-based definitions of remission: A cross-sectional study. *RMD Open*. 2023;9(3):e003157. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003157
36. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
37. Tarannum S, Leung YY, Johnson SR, Widdifield J, Strand V, Rochon P, et al. Sex- and gender-related differences in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(9):513-526. doi: 10.1038/s41584-022-00810-7
38. Orbai AM, Perin J, Gorlier C, Coates LC, Kiltz U, Leung YY, et al. Determinants of patient-reported psoriatic arthritis impact of disease: An analysis of the association with sex in 458 patients from fourteen countries. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(12):1772-1779. doi: 10.1002/acr.24090
39. Lindström U, di Giuseppe D, Exarchou S, Alenius GM, Olofsson T, Klingberg E, et al. Methotrexate treatment in early psoriatic arthritis in comparison to rheumatoid arthritis: An observational nationwide study. *RMD Open*. 2023;9(2):e002883. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002883
40. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Glinthorg B, Möller B, Ciurea A, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1410-1418. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220097
41. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: A systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):915-926. doi: 10.1093/rheumatology/keu415
42. Koehm M, Rossmanith T, Foldenauer AC, Herrmann E, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, et al.; MUST Investigator Group. Methotrexate plus ustekinumab versus ustekinumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis (MUST): A randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(1):e14-e23. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00329-0
43. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227-1239. doi: 10.1056/NEJMoa2022516
44. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al.; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927
45. European Medicine Agency. Janus kinase inhibitors (JAKi) – referral. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> [Accessed: 7th November 2023].
46. US Food and Drug Administration. Janus Kinase (JAK) inhibitors: Drug safety communication – FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death. URL: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/janus-kinase-jak-inhibitors-drug-safety-communication-fda-requires-warnings-about-increased-risk> [Accessed: 7th November 2023].
47. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open*. 2023;9(1):e002735. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002735
48. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic

- events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1400-1413. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216761
49. Mease P, Gladman D, Coates L, Aelion J, Vasandani J, Kavanaugh A, et al. 16-week results from FOREMOST, a placebo-controlled study involving oligoarticular psoriatic arthritis treated with apremilast. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(Suppl 9):1691.
 50. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-741. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188
 51. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, McKenna F, Tinazzi I, Marzo-Ortega H, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthritides and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):32-40. doi: 10.1093/rheumatology/kex079
 52. Mulder MLM, Vriezeekolk JE, van Hal TW, Nieboer LM, den Broeder N, de Jong EMGJ, et al. Comparing methotrexate monotherapy with methotrexate plus leflunomide combination therapy in psoriatic arthritis (COMPLETE-PsA): A double-blind, placebo-controlled, randomised, trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(4):e252-e261. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00028-5
 53. Coates LC, Tillett W, D'Agostino MA, Rahman P, Behrens F, McDearmon-Blondell EL, et al. Comparison between adalimumab introduction and methotrexate dose escalation in patients with inadequately controlled psoriatic arthritis (CONTROL): A randomised, open-label, two-part, phase 4 study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(4):e262-e273. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00008-X
 54. Ogdie A, Shin DB, Love TJ, Gelfand JM. Body surface area affected by psoriasis and the risk for psoriatic arthritis: A prospective population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1877-1884. doi: 10.1093/rheumatology/keab622
 55. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al.; OPT Compare Investigators. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9993):552-561. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
 56. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1551-1560. doi: 10.1056/NEJMoa1607017
 57. Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P, Griffiths CEM, et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1124-1134. doi: 10.1111/bjd.20413
 58. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al.; IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1047-1058. doi: 10.1111/bjd.19509
 59. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al.; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773
 60. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al.; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910
 61. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al.; UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750
 62. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: Results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5
 63. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-1980. doi: 10.1056/NEJMoa2212728
 64. Letarouilly JG, Pham T, Pierache A, Acquacalda E, Banneville B, Barbarot S, et al. New-onset inflammatory bowel diseases among IL-17 inhibitor-treated patients: Results from the case-control MISSIL study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2848-2855. doi: 10.1093/rheumatology/keab819
 65. Emond B, Ellis LA, Chakravarty SD, Ladouceur M, Lefebvre P. Real-world incidence of inflammatory bowel disease among patients with other chronic inflammatory diseases treated with interleukin-17a or phosphodiesterase 4 inhibitors. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(10):1751-1759. doi: 10.1080/03007795.2019.1620713
 66. Yamada A, Wang J, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: Risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):373-385. doi: 10.1111/apt.15397
 67. Ye W, Tucker LJ, Coates LC. Tapering and discontinuation of biologics in patients with psoriatic arthritis with low disease activity. *Drugs*. 2018;78(16):1705-1715. doi: 10.1007/s40265-018-0994-3
 68. Coates LC, Pillai SG, Tahir H, Valter I, Chandran V, Kameda H, et al.; SPIRIT-P3 Study Group. Withdrawing ixekizumab in patients with psoriatic arthritis who achieved minimal disease activity: Results from a randomized, double-blind withdrawal study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(9):1663-1672. doi: 10.1002/art.41716
 69. Ruwaard J, L'Ami MJ, Kneepkens EL, Kriekkaert C, Nurmohamed MT, Hooijberg F, et al. Interval prolongation of etanercept in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: A randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(2):129-136. doi: 10.1080/03009742.2022.2028364

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

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

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

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

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

Применение ультразвукового исследования для оценки интерстициального заболевания легких у больных ревматическими заболеваниями

О.Б. Овсянникова, О.А. Конева, Л.А. Гарзанова, Л.П. Ананьева

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: Овсянникова Ольга Борисовна,
sorry_84@mail.ru
Contacts: Olga Ovsyannikova,
sorry_84@mail.ru

Поступила 12.01.2024
Принята 17.09.2024

Интерстициальное заболевание легких является одним из самых частых внесуставных проявлений иммуно-воспалительных ревматических заболеваний и одной из самых частых причин тяжелого течения заболевания и смертности. Ранняя диагностика и мониторинг пациентов с риском прогрессирования имеют решающее значение для своевременного назначения иммуномодулирующей и антифиброзной терапии, потенциально способной изменить течение заболевания. Компьютерная томография высокого разрешения является стандартным методом лучевой диагностики поражения легких у пациентов с респираторными синдромами или нарушениями по данным функциональных легочных тестов. Она способна выявить изменения в легких до того, как они станут заметны при рентгенографии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких используется относительно недавно как безопасный и легкодоступный метод для выявления фиброза легких, бронхолитита или пневмоторакса. К сонографическим скрининговым признакам поражения легких относятся В-линии, неровность плевральной линии или отсутствие скопления плевральной линии. В данном контексте увеличивающееся количество работ по изучению и валидации УЗИ легких характеризует его как привлекательный инструмент для оценки легочной патологии.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, иммуновоспалительные ревматические заболевания, интерстициальное заболевание легких

Для цитирования: Овсянникова О.Б., Конева О.А., Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П. Применение ультразвукового исследования для оценки интерстициального заболевания легких у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):484–493.

USE OF ULTRASOUND TO EVALUATION INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN RHEUMATIC DISEASE

Olga B. Ovsyannikova, Olga A. Koneva, Lyudmila A. Garzanova, Lidia P. Ananyeva

Interstitial lung disease is one of the most relevant extra-articular manifestations of rheumatic diseases resulting in a substantial increase in morbidity and mortality. Early diagnosis and close monitoring to identify patients at risk of progression are crucial to establish the need for targeted treatment with immunomodulatory and antifibrotic drugs, with potential ability to change the course of the disease. High resolution computed tomography (HRCT) is the standard radiographic technique to diagnose lung involvement in patients suffering from respiratory symptoms or presenting with a pathological pulmonary function test. HRCT is able to detect changes in the lung before they are apparent on conventional X-ray. Recently, sonography of the lung was introduced as a safe and easily available method for detecting lung fibrosis, bronchiolitis or pneumothorax. Sonographic signs like tissue B-lines, irregularities of the pleura or the absence of lung sliding might be a suitable screening tool for lung involvement. In this context, lung ultrasound (LUS) is an attractive tool in a growing research and validation process.

Key words: ultrasound, rheumatic disease, interstitial lung disease

For citation: Ovsyannikova OB, Koneva OA, Garzanova LA, Ananyeva LP. Use of ultrasound to evaluation interstitial lung disease in rheumatic disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):484–493 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-484-493

Введение

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) представляют собой группу гетерогенных болезней, которые поражают мышечно-скелетную систему и ассоциируются с внесуставными проявлениями различной степени тяжести. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является одной из самых частых причин тяжелого течения и смертности при таких болезнях, как системная склеродермия (ССД), ревматоидный артрит (РА), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), особенно антинуклеарный синдром (АСС) [1]. Оценка ИЗЛ у пациентов с ИВРЗ затруднена из-за особенностей

его течения. Были изучены различные факторы риска возникновения и прогрессирования ИЗЛ и протоколы оценки, направленные на его раннее выявление, однако на ранних стадиях заболевания картина легких по данным рентгенографии может быть нормальной [2, 3]. ИЗЛ, ассоциированное с ИВРЗ, требует междисциплинарного подхода. Ключевыми моментами такого подхода являются ранняя диагностика, тщательный мониторинг и раннее начало активной терапии, учитывая доступность иммуносупрессивных и антифиброзных препаратов. В настоящее время компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) легких является «золотым стандартом» для диагностики ИЗЛ,

но имеет свои ограничения по стоимости, доступности, лучевой нагрузке, что особенно актуально, поскольку многие из аутоиммунных заболеваний поражают женщин детородного возраста, а также требуют частого и регулярного мониторинга. Таким образом, интерес к применению ультразвукового исследования (УЗИ) легких значительно вырос в последние 10 лет. Несмотря на то что наибольшее количество работ сфокусированы на ССД [2, 4–7], последние данные отражают все более широкое применение УЗИ для выявления ИЗЛ, ассоциированного с РА, ИВМ и другими ИВРЗ [8–14].

Механизм возникновения ультразвуковых феноменов

Изначально применение УЗИ органов грудной клетки было ограничено изучением поверхностных изменений плевры, таких как опухоли, выпоты, а также использовалось при инвазивных процедурах [15]. Важными были работы, показавшие, что УЗИ легких отчетливо выявляет различия между пациентами с ИЗЛ и группой здоровых, сопоставимой по возрасту и полу, обнаруживая ультразвуковые кометы (УЗК) у пациентов чаще, чем в группе контроля ($p < 0,001$) [12, 16]. Информативность УЗИ легких как дополнения к традиционным рентгенологическим исследованиям также изучалась при распространенном ИЗЛ. Работа A. Reissig и соавт. [17], наблюдавших 33 пациента с распространенным ИЗЛ и 35 пациентов контрольной группы, показала, что трансторакальное УЗИ позволяет обнаружить распространение плеврального поражения и субплевральные изменения. L. Vizioli и соавт. [18] по данным обследования 104 пациентов с ИЗЛ, подтвержденным при КТВР, продемонстрировали, что УЗИ является чувствительным методом для выявления ИЗЛ; УЗИ и рентгенография легких позволяют получить разные, но дополняющие друг друга данные, и их совместное использование может значительно снизить потребность в КТВР легких [17, 18].

Терминология, применяющаяся для описания результатов ультразвукового исследования легких [19, 20]

Плевральная линия — гиперэхогенная линия, которая расположена под ребрами и прилежит вплотную к внутренней границе межреберных мышц. В норме плевральная линия тонкая, ровная, имеет толщину 1–2 мм, при дыхании смещается. При установке датчика вдоль межреберий плевральная линия прослеживается на протяженном участке; при продольной плоскости сканирования она лоцируется фрагментарно, так как экранируется акустическими тенями, распространяющимися от ребер.

А-линии — это реверберации, возникающие в результате повторного переотражения ультразвуковой волны. При ультразвуковом исследовании А-линии имеют вид тонких параллельных горизонтальных полос, которые расположены позади плевральной линии на равном расстоянии друг от друга и имеют убывающую интенсивность. Наличие А-линий характеризует нормальное состояние легочной ткани.

В-линии — это множественные реверберации, возникающие на уровне субплевральных альвеол (реверберации типа «хвоста кометы»). Предполагают, что В-линии возникают в результате отека/утолщения субплев-

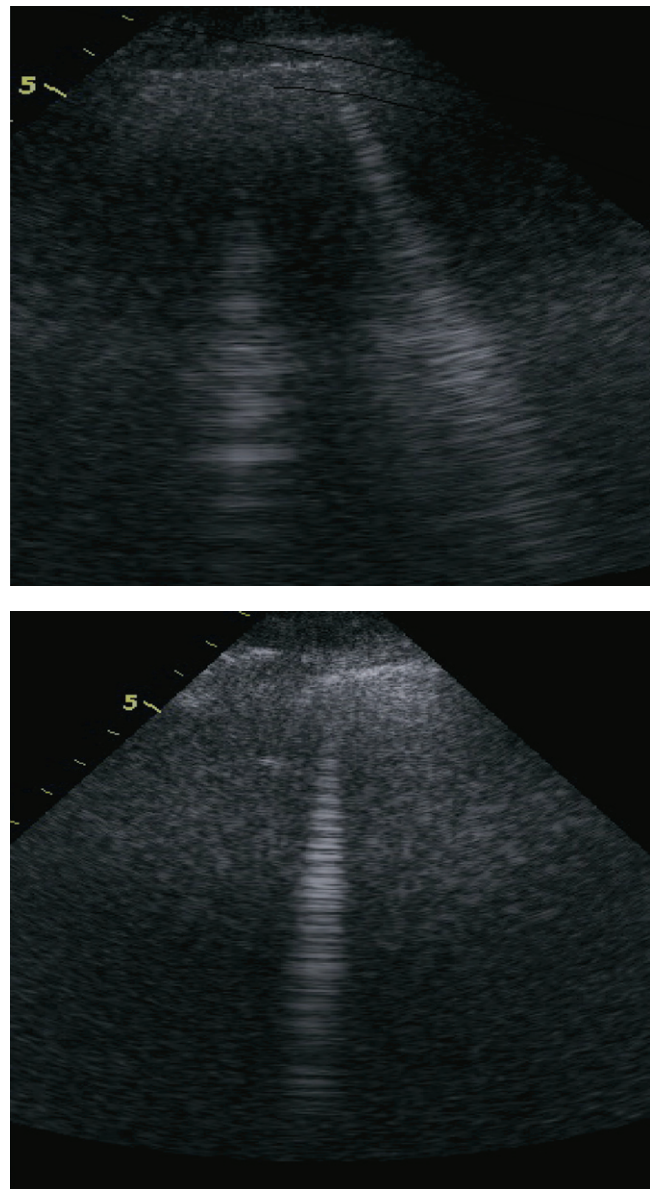


Рис. 1. В-линии

ральной междольковой перегородки (sub-pleural interlobular septa), при этом изменяются направление и распределение луча. При УЗИ В-линии представляют собой узкие или широкие гиперэхогенные вертикальные полосы, которые отходят непосредственно от плевральной линии, при дыхании смещаются синхронно с ней, постепенно расширяясь, и распространяются до конца изображения без затухания (рис. 1).

Ультразвуковые протоколы

В настоящее время используются различные протоколы УЗИ легких, которые включают оценку по передней, боковой и/или задней поверхностям грудной клетки и предусматривают разное местоположение датчика и разное количество исследуемых межреберных промежутков (МРП). Максимальное число УЗК, которое можно определить в одном ультразвуковом (УЗ) окне (ячейке), равняется 10. Для общей оценки количества УЗК у одного пациента был предложен счет УЗК (UCs, ultrasound comets score).

Таблица 1. Протоколы ультразвукового исследования легких в зависимости от количества межреберных промежутков

Анатомические зоны		Ультразвуковые протоколы				
Зоны грудной клетки	Линии проведения	72 МРП	58 МРП	50 МРП	14 МРП	10 МРП
Передняя	Парастернальная	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й	–
	Среднеключичная	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	4-й	4-й
	Передняя подмышечная	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	4-й	4-й
Боковая	Среднеключичная	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	4-й	4-й
	Задне-подмышечная	2–10-й	2-й, 3-й, 4-й, 5-й	7–8-й	8-й	8-й
Задняя	Подлопаточная	7–10-й	7–9-й	7–8-й	8-й	8-й
	Паравerteбральная	2–10-й	2–9-й	2–8-й	8-й	–

Примечание: МРП – межреберные промежутки; все протоколы включают двухстороннее сканирование грудной клетки с аналогичными МРП, кроме 5 МРП, который оценивается только справа, так как слева находится проекция сердца

Количество УЗК, указанных в каждом УЗ-поле, суммируется, и сумма всех УЗК представляет собой общий счет [21].

Для количественной оценки УЗК используются различные протоколы подсчета, которые различаются между собой количеством УЗ-полей. В зависимости от количества анатомических зон и МРП максимальное число УЗ-полей в протоколе составило 72, а минимальное – 10. Существующие протоколы УЗИ легких представлены в таблице 1.

В работе М. Doveri и соавт. [22] оценка УЗК проводилась в 72 УЗ-полях у 30 пациентов с ССД (превалировала диффузная форма заболевания) с использованием кардиального датчика (2,5–3,5 МГц). Они использовали собственную полуколичественную шкалу тяжести от 0 до 3 для УЗИ легких в зависимости от общего количества УЗК, где 0 – это нормальное легкое (<5 УЗК); 1 – легкие изменения (5–15 УЗК); 2 – средние или умеренные изменения (16–30 УЗК); 3 – тяжелые изменения (>30 УЗК). Тяжесть ИЗЛ по данным КТВР оценивалась также с помощью полуколичественной шкалы от 0 до 3, где 0 – отсутствие фиброзных изменений; 1 – фиброз нижнебазальных отделов легких; 2 – диффузный фиброз; 3 – сотовое легкое. У пациентов с умеренными изменениями по данным УЗИ среднее количество УЗК составило 17,2; были выявлены статистически значимые корреляции между счетом УЗИ и данными КТВР ($p < 0,01$). Статистически значимо большее количество УЗК выявлялось у пациентов, позитивных по антителам к Scl-70.

L. Gargani и соавт. [23] также использовали кардиологический датчик и протокол, который включал 72 УЗ-поля. Они обследовали 33 пациента с достоверным диагнозом ССД (превалировала лимитированная форма заболевания с антицентромерными антителами (АЦА)). Количество УЗК более 10 соответствовало достоверным изменениям в легких. Для оценки изменений легких по данным КТВР использовался счет Warrick, сводный индекс которого включал оценку тяжести и распространенности поражения и варьировал от 0 до 30 (счет <8 соответствовал норме; от 8 до 15 – средним изменениям; более 15 – тяжелым изменениям). Авторы выявили прямую корреляцию между числом УЗК и счетом Warrick ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Количество УЗК коррелировало с клиническими параметрами, являющимися признанными предикторами возникновения и тяжести ИЗЛ, и у пациентов с диффузной формой ССД было более значительным

по сравнению с лимитированной формой; отмечалась его обратная корреляция с диффузионной способностью легких (ДСЛ; $r = -0,60$; $p < 0,05$).

Впоследствии другие авторы подтвердили наличие статистически значимых корреляций между количеством УЗК и счетом КТВР, выявив также ассоциации количества УЗК с различными дополнительными клиническими маркерами и результатами тестов, используемых для оценки длительного течения ИЗЛ [16, 24–26]. В работу А. Gigante и соавт. [24] было включено 39 пациентов с ССД, среди которых превалировала диффузная форма; УЗИ легких проводилось только по передней и боковой поверхностям грудной клетки с использованием конвексного датчика. В качестве критерия поражения легких по данным УЗИ авторы установили наличие >5 УЗК в общем счете или ≥ 3 УЗК не менее чем в 2 УЗ-полях. В данной работе выявлена прямая корреляция между количеством УЗК и счетом Warrick ($r = 0,81$; $p < 0,0001$) и обратная корреляция с показателями ДСЛ ($r = -0,63$; $p < 0,0001$). Кроме того, авторы наблюдали увеличение количества УЗК, ассоциированное с прогрессированием капилляроскопических нарушений и статистически значимо большее количество УЗК у больных ССД с дигитальными язвами. В двух других исследованиях [25, 26] для УЗИ легких использовался линейный датчик и протокол по 14 МРП у 48 и 40 пациентов с ССД соответственно. В ходе проведенных работ были выявлены отрицательные корреляции количества УЗК с ДСЛ ($r = -0,56$; $p = 0,0001$) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ; $r = -0,46$; $p = 0,001$) [25]. При этом общее количество УЗК ≥ 10 ассоциировалось с более низкими значениями ДСЛ и ФЖЕЛ ($p = 0,05$) [22]. Также были обнаружены умеренные прямые корреляции со шкалой тяжести заболевания Medsger ($r = 0,55$; $p = 0,0001$) [21], психическим и физическим компонентами опросника Short Form 36 (SF-36; $r = 0,529$; $p < 0,001$ и $r = 0,529$; $p < 0,001$ соответственно) и слабые корреляции с длительностью заболевания ($r = 0,344$; $p = 0,030$) [26]. S. Reyes-Long и соавт. [16] в своей работе тоже использовали протокол по 14 МРП и линейный датчик; количество УЗК коррелировало с уровнем АЦА ($p = 0,005$) и кожным счетом Rodnan ($p = 0,004$).

Использование метода имеет решающее значение для его внедрения в клиническую практику, поэтому чем проще протокол, тем меньше времени затрачивается на проведение исследования. В двух работах описано

очень короткое время проведения УЗИ легких с использованием протокола по 72 МРП, которое варьировало от 3 до 10 мин [22, 23]. Однако это время увеличивалось у пациентов с большим количеством патологических изменений в легких или трудностями при проведении исследования, например при наличии ожирения [22, 23]. Попытки других авторов воспроизвести эти результаты с использованием данного протокола не удалось, и время исследования превышало 25–30 минут [27]. Это явилось одной из причин для создания сокращенных протоколов УЗИ легких (табл. 1). Первые работы по сравнению различных УЗ-протоколов были проведены М. Gutierrez и соавт. [27], которые сравнивали комплексный (по 50 МРП) и упрощенный (по 14 МРП) протоколы. Анализируются их корреляции с данными КТВР, их выполнение, а также внутри- и межоператорская воспроизводимость. Для каждого исследователя был определен свой полуколичественный УЗ-счет. Для каждого протокола были предложены пограничные значения, характеризующие тяжесть патологии легких. При использовании комплексного протокола $УЗК \leq 10$ расценивалось как норма (0); $11 \leq УЗК \leq 20$ – как минимальное поражение легких (1); $21 \leq УЗК \leq 50$ – как умеренное поражение легких (2); $УЗК > 50$ – как тяжелое поражение легких (3); для упрощенного протокола использовались критерии $УЗК \leq 5$, $6 \leq УЗК \leq 15$, $16 \leq УЗК \leq 30$ и $УЗК > 30$ соответственно. Результаты использования обоих протоколов хорошо коррелировали между собой ($p=0,0001$) и с данными КТВР ($p=0,0006$). Межоператорская воспроизводимость оценки комплексного протокола для различных областей грудной клетки варьировала от 0,846 до 0,980, а для упрощенного протокола – от 0,769 до 0,885. Большой интерес вызвало значительное сокращение времени проведения исследования – в среднем с 23,3 мин (от 16 до 31 мин) до 8,6 мин (от 6 до 12 мин; $p<0,00001$) – при использовании упрощенного протокола [27].

Ф.С. Moazedi-Fuerst и соавт. [12] предложили промежуточный УЗ-протокол, включающий 18 областей с тремя двусторонними точками оценки по передней, боковой и задней поверхностям грудной клетки. А. Mohammadi и соавт. [13] изучали возможности УЗ-протокола, который включал 10 областей, выбранных по их более высокой распространенности поражения и доступности

у больных ССД с ИЗЛ; были показаны статистически значимые положительные корреляции с оценкой тяжести поражения легких по шкале Warrick ($r=0,695$; $p<0,001$), отношение шансов (ОШ) – 74,36 ($p<0,001$). Представленное в работах сокращение зон обследования сопровождалось уменьшением времени, необходимого для проведения УЗИ легких, в среднем с 23,3 до 5,4 мин, что значительно облегчило бы использование УЗИ легких в клинической практике для выявления ИЗЛ у пациентов в группе риска (табл. 2).

Как и следовало ожидать, имеется большая гетерогенность среди различных исследований, начиная от клинко-инструментальной характеристики пациентов до различий между протоколами исследования, полуколичественными оценками и даже различными УЗ-датчиками. В основном все исследования включали пациентов с установленным диагнозом ССД; длительность болезни в среднем составляла от 4 до 9 лет. Однако, чтобы проверить возможности УЗИ легких как скринингового метода для выявления ИЗЛ, необходимо продемонстрировать его способность выявлять изменения в легких у пациентов без симптомов или с минимальными изменениями на ранних стадиях заболевания. Одна из таких работ – исследование Т. Barskova и соавт. – была направлена на оценку надежности УЗИ легких как скринингового метода выявления ИЗЛ. В него было включено 55 пациентов с ССД, у 32 из них диагноз соответствовал диагностическим критериям очень ранней ССД [4]. ИЗЛ было подтверждено данными КТВР и обнаружено в 88% случаев, у 41% из этих пациентов была отмечена очень ранняя ССД. Количество УЗК было статистически значимо выше у пациентов с диагнозом ИЗЛ или наличием «матового стекла» по данным КТВР по сравнению с больными, у которых при КТВР патологические изменения легких не выявлялись ($p<0,0001$ и $p<0,05$ соответственно). Конкордантность результатов между УЗИ и КТВР составила 83% с 10 случаями несоответствия, в которых были выявлены ложноположительные результаты по УЗИ. Чувствительность и отрицательная прогностическая ценность УЗИ в этом исследовании составили 100%, что подтверждается и другими авторами, изучавшими возможность использования УЗИ легких для скрининга ИЗЛ (табл. 3).

Таблица 2. Время проведения ультразвукового исследования легких в зависимости от протокола исследования

Автор, год, источник	Время проведения ультразвукового исследования легких			
	72 УЗП	50 УЗП	14 УЗП	10 УЗП
Doveri M. et al., 2008 [22]	3 мин	–	–	–
Gargani L. et al., 2009 [23]	<10 мин	–	–	–
Gutierrez M. et al., 2011 [27]	–	23,3 мин	8,6 мин	–
Barskova T. et al., 2013 [4]	<10 мин	–	–	–
Mohammadi A. et al., 2014 [13]	–	–	–	5,4 мин
Tardella M. et al., 2018 [26]	–	–	8,7 мин	–
Hassan R.I. et al., 2019 [28]	10 мин	–	–	–
Reyes-Long S. et al., 2021 [16]	–	–	8,6 мин	–
Fairchild R. et al., 2021 [29]	–	–	15 мин	–

Примечание: УЗП – ультразвуковые поля; * – протокол, который оценивает плевральный счет

Таблица 3. Анализ ультразвуковых протоколов с помощью ROC-кривой

Автор, год, источник	ROC-анализ протоколов сканирования			
	72 УЗП	58 УЗП	14 УЗП	10 УЗП
Delle Sedie A. et al., 2010 [30]	Кардиальный УЗ-датчик: Чувствительность 85% Специфичность 70% Точка раздел. ≥ 5 УЗК. Линейный УЗ-датчик: Чувствительность 85% Специфичность 60% Точка раздел. ≥ 11 УЗК			
Barskova T. et al., 2013 [4]	Чувствительность 100% Специфичность 55% ОПЗ 100% ППЗ 78% Точка раздел. > 5 УЗК			
Mohammadi A. et al., 2014 [13]				Чувствительность 72% Специфичность 88% ОПЗ 51,7% ППЗ 95%
Çakir Edis E. et al., 2016 [25]				Чувствительность 100% Специфичность 84,2% ОПЗ 100% ППЗ 90,6% Точка раздел. > 24 УЗК
Tardella M. et al., 2018 [26]				Чувствительность 96,3% Специфичность 92,3% Точка раздел. ≥ 10 УЗК
Hassan R.I. et al., 2019 [28]	Чувствительность 100% Специфичность 34% ОПЗ 100% ППЗ 53,7% Точка раздел. > 6 УЗК			
Reyes-Long S. et al., 2021 [16]				Чувствительность 100% Специфичность 55% ОПЗ 100% ППЗ 78%
Gargani L. et al., 2020 [31]	Чувствительность 92% Специфичность 16% ОПЗ 92% ППЗ 16% Точка раздел. ≥ 5 УЗК			
*Fairchild R. et al., 2021 [29]				Чувствительность 100% Специфичность 82%

Примечание: УЗП – ультразвуковое поле; УЗК – ультразвуковая комета; точка раздел. – точка разделения; ОПЗ – отрицательное прогностическое значение; ППЗ – положительное прогностическое значение; * – протокол с оценкой плевральной линии

Тип используемого УЗ-датчика является еще одним интересным аспектом УЗИ легких. Для проверки возможностей линейных и кардиологических датчиков A. Delle Sedie и соавт. [30] по материалам обследования 25 пациентов изучили корреляции между количеством УЗК, полученных каждым датчиком, и изменениями, выявленными при КТВР. Они нашли хорошую и умеренную внутриклассовую корреляцию (ICC, intraclass correlation) с КТВР (ICC=0,600 и ICC=0,547 соответственно) и хорошую внутриклассовую корреляцию между датчиками (ICC=0,681), определяя точку разделения для линейного датчика – 11 УЗК, для кардиологического датчика – 5 УЗК [30]. Другие работы, использующие линейный датчик, также подтвердили хорошую корреляцию между количеством УЗК по данным УЗИ легких и наличием и/или тяжестью ИЗЛ

по данным КТВР (табл. 3) с чувствительностью 72–100%, специфичностью 88–92,31%, отрицательным прогностическим значением (ОПЗ) 51,7–100% и положительным прогностическим значением (ППЗ) 90,6–95% [13, 16, 25, 26]. Исследования, проведенные с помощью конвексных датчиков, также показали хорошие результаты [12, 24, 27, 29, 32].

Таким образом, данные УЗИ легких статистически значимо коррелируют с результатами КТВР и функциональных легочных тестов (ФЛТ), клиническими и лабораторными маркерами тяжести ССД. Оценка заднебазальной зоны при ССД является обязательной, однако более комплексное обследование включает по крайней мере некоторые передние и боковые зоны. Сокращенные протоколы сканирования (10 и 14 МРП) оказались полезными для диагностики ИЗЛ и больше подходят для клинической практики.

Возможности ультразвукового исследования легких в прогнозировании и/или мониторинговании интерстициального заболевания легких

Одним из ключевых вопросов является возможность рассматривать появление УЗК как предиктор развития и/или прогрессирования ИЗЛ. Мониторинг течения ИЗЛ имеет решающее значение для раннего выявления его отрицательной динамики, особенно при лечении базисными противовоспалительными препаратами, генно-инженерными биологическими препаратами и антифиброзными препаратами, которые могут повлиять на течение ИЗЛ. Несмотря на то что длительных исследований немного, имеются предварительные данные о прогностической значимости результатов УЗИ. В мультицентровом исследовании L. Gargani и соавт. [31] у 396 пациентов с ССД отслеживалось появление новых случаев ИЗЛ (по КТВР) или прогрессирование ранее выявленного со средней продолжительностью наблюдения 28 месяцев. Прогрессирование ИЗЛ оценивалось с помощью комплексного индекса, куда вошли следующие показатели: снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$; снижение ДСЛ $\geq 15\%$; увеличение распространенности ИЗЛ по данным КТВР; появление сотового легкого. Многомерный регрессионный анализ показал, что исходное количество УЗК ≥ 5 , выявленных по задним МРП, ассоциировалось с появлением или ухудшением ИЗЛ (отношение рисков (ОР) — 3,378; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,137–9,994; $p=0,028$) [31]. В работе M.L. Gasperini и соавт. [33] была выявлена положительная корреляция между исходным числом УЗК и ухудшением показателей ДСЛ за 12 месяцев у больных ССД с ИЗЛ. Проведенный ROC-анализ показал высокую точность исследования (0,72; 95% ДИ: 0,56–0,88; $p<0,05$). Эти данные свидетельствуют о достаточной информативности УЗИ легких для динамического наблюдения больных ССД с факторами риска развития ИЗЛ, а также для оценки прогрессирования ИЗЛ при ССД.

Возможности ультразвукового исследования для оценки изменений плевральной линии

Несколько исследований изучали возможности УЗИ для выявления изменений плевральной линии у больных ИВРЗ с ИЗЛ. В работе L. Gargani и соавт [31] изменения плевральной линии выявлены у 40% пациентов с ССД и ассоциировались с более значительным количеством УЗК. Работа F.C. Moazedi-Fuerst и соавт. [12] была посвящена УЗИ при ССД, учитывая, что самая высокая летальность ассоциируется с легочной гипертензией и ИЗЛ. Они сравнили поражение плевры при ССД с ИЗЛ и в контрольной группе без ИЗЛ, обнаружив статистически значимо большее утолщение плевры у первых (3,2 и 1,3 мм соответственно; $p<0,001$). Патологическое утолщение плевры ($>2,8$ мм минимум в двух локациях) было представлено у 36% пациентов, и у 8% было выявлено фрагментарное повреждение плевры. Наиболее интересные данные были получены при сравнении числа УЗК и плеврального счета у пациентов с ИЗЛ и без него. Пациенты с ИЗЛ имели счет УЗК 1-й и 2-й степени в 55% и 45% случаев соответственно с градацией плеврального счета 1 (1–5 полей с утолщением плевры) и 2 (>5 пораженных полей) в 78 и 22% случаев соответственно. Когда проанализировали УЗ-изменения

у пациентов без ИЗЛ, градация счета УЗК 1-й и 2-й степени была выявлена у 30 и 5% пациентов соответственно, однако ни одного пациента с поражением плевры обнаружено не было. Кроме того, у 7% здоровых лиц контрольной группы были выявлены УЗК, в то время как ни у одного из них не было обнаружено частичного повреждения плевры; можно предположить, что исследование плевры может иметь больший потенциал для оценки ИЗЛ, чем УЗК [12].

Ультразвуковое исследование легких при ревматоидном артрите

Полученные предварительные данные применения УЗИ для оценки ИЗЛ при РА аналогичны таковым при ССД. Исследования, в которых изучались как В-линии, так и плевральная линия, показывают большую гетерогенность как характеристик пациентов, так и используемых протоколов обследования, дефиниции патологии, типов датчиков или используемого УЗ-оборудования [4, 8–11] (табл. 4).

В работе F.C. Moazedi-Fuerst и соавт. [8] количество В-линий у пациентов с РА было статистически значимо больше, чем в контрольной группе (соответственно 28 и 7%; $p<0,029$); они были хорошо сопоставимы с картиной ИЗЛ по данным КТВР (чувствительность 97,1%, специфичность 97,3%, ППЗ 94,3%, ОПЗ 98,6%; $p<0,001$). Была выявлена хорошая корреляция между УЗ-счетом и данными КТВР ($r=0,806$). С. Cogliati и соавт. [9] на 39 пациентах с РА показали хорошую корреляцию УЗ-картины с данными КТВР и между различными УЗ-аппаратами. УЗИ легких проводилось по 72 МРП (28 — по передней и 44 — по задней поверхности грудной клетки), количество УЗК подсчитывалось в каждом МРП, количество УЗК >10 подтверждало наличие ИЗЛ. Сопоставление данных, полученных при использовании переносного УЗ-аппарата и стандартного оборудования, показало коэффициент (вариации) $k=0,78$ с небольшим снижением чувствительности (89% против 92% соответственно) и специфичности (50% против 56% соответственно) переносного УЗ-аппарата. Уменьшение зон исследования до 8 по сравнению с комплексным исследованием 72 зон также показало приемлемую чувствительность и специфичность (69 и 88% соответственно).

Оценка плевральной линии у 64 пациентов с РА показала возможность идентифицировать ее расслоение в 4% случаев, узлы — в 18%, утолщение — в 38% [13]. Как и при ССД, оценка вовлечения плевральной линии более информативна при поражении легких у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой, поскольку у 7% здоровых добровольцев были выявлены В-линии, в то время как утолщение или расслоение (фрагментация) плевры ни у кого из них не наблюдалось [13].

Одно из последних исследований типа «случай-контроль» подтвердило, что количество В-линий у пациентов с РА выше, чем в контрольной группе; были выявлены также статистически значимые корреляции между счетом УЗК и данными КТВР ($r=0,97$) [10]. Это исследование уникально тем, что в нем было проведено сопоставление биомаркера KL-6 (Krebs von den Lungen-6) со счетом УЗК, которое продемонстрировало положительную корреляцию ($r=0,944$) между ними. Так как оба показателя хорошо коррелировали с данными КТВР, авторы предложили включить их в исследование ИЗЛ, ассоциированного

с РА, определив в качестве точки разделения для биомаркера KL-6 значение 277,5 ед/мл (чувствительность 86,7%; специфичность 88%) и для счета УЗК — $\geq 5,5$ (чувствительность и специфичность 100%). В течение одного года наблюдения 33,3% пациентов умерли, в основном на фоне прогрессирования ИЗЛ. Факторами, связанными с наихудшим прогнозом, были уровень KL-6 (ОШ=1,016; 95% ДИ: 1,01–1,02) и счет УЗК (ОШ=1,535; 95% ДИ: 1,327–1,775), в связи с чем авторы предложили использовать сочетание обоих показателей как факторов неблагоприятного прогноза у больных РА с ИЗЛ [10].

Таким образом УЗИ легких является информативным инструментом для выявления ИЗЛ не только при ССД, но и при РА, поскольку данные УЗИ хорошо коррелируют с результатами КТВР (текущего «золотого стандарта» диагностики ИЗЛ), ФЛТ (предикторы клинического прогрессирования), а также с биомаркером KL-6. Однако еще не достигнут консенсус в отношении оценки УЗ-показателей (В-линий, поражения плевры), использования метода для скрининга и/или динамического наблюдения, использования протоколов обследования, датчиков и др. [5].

Ультразвуковое исследование легких при других ревматических аутоиммунных заболеваниях

Исследования, направленные на оценку ИЗЛ, ассоциированного с болезнью Шегрена (БШ), ограничены единичными публикациями, включившими небольшие группы пациентов. Как и во многих работах, посвященных использованию УЗИ при ССД и РА, при БШ была обнаружена хорошая корреляция между количеством УЗК и данными КТВР ($r=0,84$; $p<0,001$), чувствительность и специфичность УЗИ легких для пациентов с БШ составили 1

(95% ДИ: 0,398–1,0) и 0,89 (95% ДИ: 0,518–0,997) соответственно [32].

К другим ИВРЗ, при которых ИЗЛ занимает ведущее место в клинической картине и прогнозе заболевания, относятся ИВМ, особенно АСС. В предварительных работах I. Pinal-Fernandez и соавт. [34, 35] описали ассоциацию процентного количества В-линий в УЗ-зонах с числом сегментов зон «матового стекла» по данным КТВР ($r=0,5$; $p=0,02$) и предположили, что обнаруженные неровности плевры лучше выявляют ИЗЛ, чем УЗК ($p=0,01$), показав положительную корреляцию со счетом Warrick ($r=0,6$; $p=0,005$). Эти результаты были недавно подтверждены Y. Wang и соавт. [36] на когорте из 38 пациентов с полимиозитом (ПМ), дерматомиозитом (ДМ) и клиническим амиопатическим дерматомиозитом. Авторы выявили статистически значимые положительные корреляции счета УЗК с данными КТВР ($r=0,87$; $p<0,0001$) и уровнем KL-6 ($r=0,43$; $p<0,001$) и обратную корреляцию с ДСЛ ($r=-0,77$; $p<0,0001$), ФЖЕЛ ($r=-0,73$; $p<0,0001$), ЖЕЛ ($r=-0,73$; $p<0,0001$), объемом форсированного выдоха за 1 с ($r=-0,69$; $p<0,0001$), что подтверждает статистическую значимость их сочетания с таким биомаркером, как KL-6, в оценке тяжести ИЗЛ, ассоциированного с ИВМ.

В работе N. Buda и соавт. [37] при проведении УЗИ легких у 35 пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом были выявлены узелки, участки инфильтрации с распадом или без него или полости (17/35), диффузное альвеолярное кровотечение (3/35) или признаки ИЗЛ с легочным фиброзом (11/35). С. Doğan и соавт. [38] обнаружили ассоциацию между УЗК и вовлечением паренхимы легких по данным КТВР и обратную корреляцию с показателями ДСЛ ($r=-0,267$; $p=0,019$) при саркоидозе легких. Работы по применению УЗИ легких при различных заболеваниях приведены в таблице 4.

Таблица 4. Основная характеристика ультразвуковых исследований легких при различных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Автор, год, источник	Тип исследования	n	Характеристика пациентов	Количество УЗК	Целевые показатели	Датчик	Закключение
Ревматоидный артрит							
Moazedi-Fuerst F.C. et al., 2014 [8]	Обсервационное, кросс-секционное контролируемое	64	64 – РА (61 РФ+, 57 АЦЦП+), 40 – здоровый контроль	18	В-линии >2 локаций; утолщение плевры >2,8 мм, плевральные узлы	Конвексный 3,5 МГц	При УЗИ легких и КТВР получены сопоставимые результаты
Cogliati C. et al., 2014 [9]	Обсервационное, кросс-секционное	39	39 – РА (32 РФ+, 29 АЦЦП+)	72 УЗК; 8 зон	В-линии (72); общее кол-во >10 (положительный результат); В-линии (8 зон) наличие в ≥ 3 зон и в ≥ 2 зон с двух сторон	Конвексный 2–5 МГц для стандартного аппарата; фазовый 1,7–3,8 МГц для портативного	Корреляции между В-линиями и данными КТВР (оба датчика и протокола УЗК); корреляции между двумя датчиками
Fotoh D.S. et al. 2021 [10]	Обсервационное, длительное контролируемое	150	75 – РА с ИЗЛ 75 – РА без ИЗЛ	14	Общее кол-во В-линий >5 или ≥ 3 в соседних участках	Линейный 4–13 МГц	Корреляция В-линий с данными КТВР, уровнем KL-6, ФЖЕЛ и ОФВ1
Синдром Шегрена							
Vasco P.G. et al. 2017 [32]	Обсервационное, кросс-секционное мультицентровое	13	11 – СШ; 1 – СКВ; 1 – РА	8 зон	Общий полуколичественный счет В-линий	Конвексный 2–5,5 МГц; линейный 3,3–10 МГц	Корреляция между В-линиями и данными КТВР

Автор, год, источник	Тип исследования	n	Характеристика пациентов	Количество УЗК	Целевые показатели	Датчик	Заключение
Воспалительные миопатии							
Pinal-Fernandez I., 2014 [34]	Обсервационное, кросс-секционное	21	13 – ДМ; 6 – ПМ; 2 – АСС	72	В-линии, сонографическая точка (≥ 1 В-линии); % положительных сонографических точек	Линейный 5 МГц	Корреляции между сонографическими точками и данными КТВР
Wang Y. et al., 2020 [36]	Обсервационное, кросс-секционное	38	18 – ПМ, 18 – ДМ, 2 – клинический амиопатический ДМ	50	Общий счет В-линий	Кардиологический датчик 2,5–3,5 МГц	Корреляции между В-линиями, КТВР, KL-6, ДСЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1
АНЦА-васкулиты							
Buda N. et al., 2019 [37]	Обсервационное, кросс-секционное	21	31 – гранулематоз с полиангиитом, 7 – микроскопический полиангиит (только 21 пациенту проводилось УЗИ легких)	Передняя, боковая, задняя поверхность	В-линии и субплевральные изменения	Конвексный 2–6 МГц; линейный 4–12 МГц	Описание картины УЗИ и КТВР легких
Саркоидоз							
Doğan C. et al., 2019 [11]	Обсервационное, кросс-секционное, контролируемое	79	79 – саркоидоз; 34 – контрольная группа	12	Общий счет В-линий	Конвексный 3,5 МГц	Корреляции между В-линиями, данными КТВР, ДСЛ
Аутоиммунные ревматические заболевания							
Aghdashi M. et al., 2013 [38]	Обсервационное, кросс-секционное	31	19 – ССД; 8 – РА; 2 – оверлап; 1 – ДМ; 1 – СШ	10	В-линии > 5	Линейный 7–10 МГц	УЗИ является информативным методом диагностики легочной патологии при РА
Tardella M. et al., 2012 [39]	Обсервационное, кросс-секционное	34	26 – ССД; 2 – СШ; 2 – АСС; 2 – ДМ; 1 – СЗСТ; 1 – НЗСТ	50	В-линии, общий счет; полуколичественный счет	Конвексный 2–7 МГц	Корреляции между В-линиями и КТВР, ДСЛ и индексом Тиффно
Moazedi-Fuerst F.C. et al., 2015 [40]	Обсервационное, кросс-секционное, контролируемое	45	25 – РА; 14 – ССД; 6 – СКВ; 40 – контрольная группа	18	Наличие В-линий >2 зон с двух сторон; утолщение плевры >3 мм; субплевральные узелки (>1)	Конвексный 3,5 МГц; иногда линейный	Описание найденных изменений (%)
Buda N. et al., 2016 [41]	Обсервационное, кросс-секционное, контролируемое	52	30 – СЗСТ (39% – ССД); 16 – ИВМ; 6 – другие РЗ; 50 – контрольная группа	Каждый возможный МРП	В-линии единичные (≤ 3); многочисленные (≥ 4); белое легкое (Ап-линии; утолщение плевральной линии ≥ 2 мм; мелкие консолидации (≤ 5), большие (≥ 5) мм	Линейный 8–11 МГц; конвексный 3,5–5 МГц	Корреляции между результатами УЗИ легких и данными КТВР; представлена шкала тяжести легочного фиброза по данным УЗИ (легкий, умеренный, тяжелый)
Pinal-Fernandez I. et al., 2015 [35]	Обсервационное, кросс-секционное	37	21 – ССД; 16 – АСС	72	Повреждение плевры (%); сонографические точки (В-линии %)	Линейный 5 МГц	Корреляции плеврального счета с данными КТВР, В-линиями, ДСЛ
Fehr A. et al., 2018 [42]	Обсервационное, кросс-секционное	62	36 – РА; 21 – ССД; 3 – оверлап; 1 – ДМ; 1 – СШ	10	Полуколичественный счет В-линий	Линейный 7–13 МГц	Корреляции результатов УЗИ легких с тяжестью изменений по данным КТВР и СДЛА

Примечание: УЗК – ультразвуковая комета; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; УЗИ – ультразвуковое исследование; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; KL-6 – Krebs von den Lungen-6; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с; СШ – синдром Шегрена; СКВ – системная красная волчанка; ДМ – дерматомиозит; ПМ – полимиозит; АСС – антисинтетазный синдром; ДСЛ – диффузионная способность легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии; МРП – межреберный промежуток; СДЛА – систолическое давление на легочной артерии

Заключение

Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о том, что УЗИ легких является полезным инструментом для выявления ИЗЛ, связанных с ИВРЗ, поскольку было показано, что его данные коррелируют с результатами КТВР («золотой стандарт» диагностики ИЗЛ), уровнем биомаркера KL-6 и показателями ФЛТ (последние включены в алгоритм обследования при ИЗЛ). УЗИ легких также продемонстрировало высокую чувствительность и ОПЗ в нескольких исследованиях даже на начальных стадиях заболевания и у пациентов без симптомов ИЗЛ, выявляемых при клиническом исследовании, рентгенографии грудной клетки и/или ФЛТ [43]. Применение УЗИ в качестве инструмента прогнозирования и мониторинга пациентов требует дальнейшего изучения, но предварительные данные обнадеживают. Нет единого мнения в отношении используемых УЗ-показателей (УЗК, вовлечение плевры), их дифференцированного использования для скрининга и/или динамического наблюдения,

протоколов обследования, наиболее подходящих УЗ-датчиков, а также дефиниции выявленных изменений [5].

Представляет интерес изучение роли УЗИ легких в алгоритме выявления и мониторинга ИЗЛ, как дополнительного метода [44]. Потенциально УЗИ легких может иметь значение для решения вопроса о показаниях к проведению КТВР у пациентов с ИВРЗ.

Статья подготовлена в рамках научной темы (регистрационный номер ИКБРС 0397-2020-0006).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
2. Hofmann-Vold AM, Molberg Ø. Detection, screening, and classification of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32:497-504. doi: 10.1097/BOR.0000000000000741
3. Castillo S, Forbes B, Chen J, Hamblin MJ. Assessment of optimal screening tests for the detection of an inflammatory myositis-associated interstitial lung disease. *Cureus*. 2020;12:7875. doi: 10.7759/cureus.7875
4. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):390-395. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201072
5. Gutierrez M, Soto-Fajardo C, Pineda C, Alfaro-Rodriguez A, Terslev L, Bruyn GA, et al. Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: A systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group. *J Rheumatol*. 2020;47(7):991-1000. doi: 10.3899/jrheum.180940
6. Овсянникова ОБ, Ананьева ЛП, Корсакова ЮО, Конева ОА, Волков АВ, Глухова СИ. Оценка ультразвукового сканирования легких у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):279-284. [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Korsakova YuO, Koneva OA, Volkov AV, Glukhova SI. Assessment of lung ultrasound in patients with scleroderma systematica and interstitial lung disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):279-284 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1502
7. Овсянникова ОБ, Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Старовойтова МН. Ультразвуковое сканирование: возможности и перспективы для оценки поражения легких при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6): 80-87. [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Starovoitova MN. Ultrasound scanning: Possibilities and prospects of evaluating lung involvement in systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):80-87. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1298
8. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lutfi A, Yazdani-Biuki B, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):199-203.
9. Cogliati C, Antivalle M, Torzillo D, Birocchi S, Norsa A, Bianco R, et al. Standard and pocket-size lung ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1497-1503. doi: 10.1093/rheumatology/keu033
10. Fotoh DS, Helal A, Rizk MS, Esaily HA. Serum Krebs von den Lungen-6 and lung ultrasound B lines as potential diagnostic and prognostic factors for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2689-2697. doi: 10.1007/s10067-021-05585-y
11. Doğan C, Kırıl N, Parmaksız ET, Çağlayan B, Sağmen SB, Salepci B, et al. Ultrasonographic evaluation of lung parenchyma involvement in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2019;36(2):130-140. doi: 10.36141/svdl.v36i2.7312
12. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1621-1625. doi: 10.1007/s10067-012-2055-8
13. Mohammadi A, Oshnoei S, Ghasemi-rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Med Ultrason*. 2014;16:27-31. doi: 10.11152/mu.2014.2066.161.am1so2
14. Ахунова РР, Ахунова ГР. Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики интерстициального заболевания легких, ассоциированного с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):129-137. [Akhunova RR, Ahunova GR. Pulmonary ultrasound: Diagnostic possibilities for interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):129-137 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-129-137
15. Gargani L, Volpicelli G. How do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:25. doi: 10.1186/1476-7120-12-25
16. Reyes-Long S, Gutierrez M, Clavijo-Cornejo D, Alfaro-Rodriguez A, González-Sámano K, Cortes-Altamirano JL, et al. Sub-clinical interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. A pilot study on the role of ultrasound. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(3):144-149. doi: 10.1016/j.reuma.2019.05.004
17. Reissig A, Kroegel C. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: The role of comet tail artifacts. *J Ultrasound Med*. 2003;22:173-180.
18. Vizioli L, Ciccarese F, Forti P, Chiesa AM, Giovagnoli M, Mughetti M, et al. Integrated use of lung ultrasound and chest X-ray in the detection of interstitial lung disease. *Respiration*. 2017;93(1):15-22. doi: 10.1159/000452225

19. Кармазановский ГГ, Нуднов НВ, Юдин АЛ, Петриков СС. COVID-19: лучевая диагностика и мониторинг лечения. М.: Крафт+; 2020. [Karmazanovskiy GG, Nudnov NV, Yudin AL, Petrikov SS. COVID-19: X-ray diagnostics and treatment monitoring. Moscow: Kraft+; 2020 (In Russ.)].
20. Петров АА, Сафарова АФ, Рачина СА, Кабалова ЖБ, Сафарова НБ, Тесаков ИП, и др. Ультразвуковое исследование легких: методика выполнения и перспективы в диагностике нозокомиальной пневмонии. *Практическая пульмонология*. 2018;3:38–45. [Petrov AA, Safarova AF, Rachina ZA, Kabalova ZhB, Safarova NB, Tesakov IP, et al. Ultrasound examination of lungs: Procedure and role in diagnosis of nosocomial pneumonia. *Practical Pulmonology*. 2018;3:38–45 (In Russ.)].
21. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Motto-la G. Ultrasound lung comets: A clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(3):356–363. doi: 10.1016/j.echo.2005.05.019
22. Doveri M, Frassi F, Consensi A, Vesprini E, Gargani L, Tafuri M, et al. Le comete ultrasoniche polmonari (ULC): Un nuovo segno ecografico di fibrosi polmonare nella sclerodermia [Ultrasound lung comets: New echographic sign of lung interstitial fibrosis in systemic sclerosis]. *Reumatismo*. 2008;60(3):180–184 (In Italian). doi: 10.4081/reumatismo.2008.180
23. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: A chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1382–1387. doi: 10.1093/rheumatology/kep263
24. Gigante A, Rossi Fanelli F, Lucci S, Barilaro G, Quarta S, Barabano B, et al. Lung ultrasound in systemic sclerosis: Correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Intern Emerg Med*. 2016;11(2):213–217. doi: 10.1007/s11739-015-1329-y
25. Çakir Edis E, Hatipoğlu ON, Pamuk ÖN, Mutlucan Eraslan R, Aktöz M, Tuncel SA. Effectiveness of thoracic ultrasonography in the evaluation of the severity of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Arch Rheumatol*. 2016;31(4):364–370. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5849
26. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(18):e0566. doi: 10.1097/MD.00000000000010566
27. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders – Preliminary results. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R134. doi: 10.1186/ar3446
28. Hassan RI, Lubertino LI, Barth MA, Quaglia MF, Montoya SF, Kerzberg E, et al. Lung Ultrasound as a screening method for interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(7):304–307. doi: 10.1097/RHU.0000000000000860
29. Fairchild R, Chung M, Yang D, Sharpless L, Li S, Chung L. Development and assessment of novel lung ultrasound interpretation criteria for the detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(9):1338–1342. doi: 10.1002/acr.24338
30. Delle Sedie A, Doveri M, Frassi F, Gargani L, D'Errico G, Pepe P, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: A useful tool to detect lung interstitial fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 62):S54.
31. Gargani L, Bruni C, Romei C, Frumento P, Moreo A, Agoston G, et al. Prognostic value of lung ultrasound B-lines in systemic sclerosis. *Chest*. 2020;158(4):1515–1525. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.075
32. Vasco PG, de Luna Cardenal G, Garrido IM, Pinilla JM, Rodríguez GF, Mateo JJ, et al. Assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome by lung ultrasound: A pilot study of correlation with high-resolution chest tomography. *Intern Emerg Med*. 2017;12(3):327–331. doi: 10.1007/s11739-016-1582-8
33. Gasperini ML, Gigante A, Iacolare A, Pellicano C, Lucci S, Rosa-to E. The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):119–123. doi: 10.1007/s10067-019-04686-z
34. Pinal-Fernández I, Pallisa Núñez E, Selva-O'Callaghan A, Castella-Fierro E, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Correlation of ultrasound B-lines with high-resolution computed tomography in antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):404–407.
35. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, Castella-Fierro E, Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S136–S141.
36. Wang Y, Chen S, Lin J, Xie X, Hu S, Lin Q, et al. Lung ultrasound B-lines and serum KL-6 correlate with the severity of idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):2024–2029. doi: 10.1093/rheumatology/kez571
37. Buda N, Masiak A, Zdrojewski Z. Utility of lung ultrasound in ANCA-associated vasculitis with lung involvement. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222189. doi: 10.1371/journal.pone.0222189
38. Aghdashi M, Broofeh B, Mohammadi A. Diagnostic performances of high resolution trans-thoracic lung ultrasonography in pulmonary alveoli-interstitial involvement of rheumatoid lung disease. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6:562–566.
39. Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C, et al. Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: Correlation with high-resolution computed tomography. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1641–1647. doi: 10.3899/jrheum.120104
40. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Lufti A, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S87–S91.
41. Buda N, Piskunowicz M, Porzezińska M, Kosiak W, Zdrojewski Z. Lung ultrasonography in the evaluation of interstitial lung disease in systemic connective tissue diseases: Criteria and severity of pulmonary fibrosis – Analysis of 52 patients. *Ultraschall Med*. 2016;37:379–385. doi: 10.1055/s-0041-110590
42. Fehr A, Baghdady S, Ghaleb R, Maklad S. Transthoracic ultrasound in the detection of interstitial pulmonary fibrosis in patients with rheumatic connective tissue diseases. *Bull Hosp Jt Dis*. 2018;76:156–160.
43. Vicente-Rabaneda EF, Acebes C, Castañeda S. Usefulness of extra-articular ultrasound applied to systemic inflammatory diseases in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2021;17(4):229–236. doi: 10.1016/j.reuma.2020.04.005
44. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):411–419. doi: 10.1183/16000617.00002915

Овсянникова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Конева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Гарзанова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Ревматоидный артрит с дебютом в пожилом возрасте: от иммунного старения до организации специализированной помощи

А.В. Аболешина

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: Аболешина Александра Вадимовна,
abolyoshina@yandex.ru
Contacts:
Aleksandra Aboleshina,
abolyoshina@yandex.ru

Поступила 21.05.2024
Принята 17.09.2024



Аболешина Александра Вадимовна – аспирант 2-го года обучения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель: Зоткин Евгений Германович, д.м.н., первый заместитель директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Ревматоидный артрит (РА), начавшийся у пожилых пациентов, отличается от РА с дебютом в более раннем возрасте тяжестью течения, активностью, ответом на терапию и исходами, что позволяет предполагать наличие особого фенотипа РА с началом болезни в пожилом возрасте. Однако трудности ведения пожилого пациента с РА обусловлены не только особенностями основного заболевания, но и другими факторами: мультиморбидностью, полипрагмазией и гериатрическими синдромами (саркопения, старческая астения, падения, когнитивный дефицит, инконтиненция). Такое сочетание клинических состояний не только значительно отягощает течение основного заболевания, но и усложняет выбор тактики ведения пациента в целом. Имеющиеся сложности курации пожилых пациентов с РА пока не послужили поводом к формированию общепринятого подхода, однако для решения данного вопроса была предложена комплексная гериатрическая оценка (КГО). КГО представляет собой диагностический процесс, включающий оценку физического, психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека с целью сохранения его независимости, общего функционирования, а также оптимизации медицинской и социальной помощи.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, пожилой возраст, мультиморбидность, полипрагмазия, гериатрические синдромы, комплексная гериатрическая оценка

Для цитирования: Аболешина А.В. Ревматоидный артрит с дебютом в пожилом возрасте: от иммунного старения до организации специализированной помощи. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):494–500.

RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ONSET IN OLD AGE: FROM IMMUNE AGING TO THE ORGANIZATION OF SPECIALIZED CARE

Aleksandra V. Aboleshina

The onset of rheumatoid arthritis (RA) in the old age differs from that at an earlier age in terms of severity of course, disease activity, response to therapy, and outcomes, which has led to the suggestion of a specific phenotype of RA with onset in old age. However, the difficulties of managing the elderly patient with RA are not only due to the specific features of the main disease, but also due to other factors: multimorbidity, polypharmacy and geriatric syndromes (sarcopenia, senile asthenia, falls, cognitive deficit, incontinence). Such a combination of clinical conditions significantly exacerbates not only the course of the main disease, but also complicates the decision-making process regarding the optimal tactics for the overall patient management. The existing difficulties of managing elderly patients with RA have not yet led to the formation of a generally accepted approach; however, to solve this problem, a comprehensive geriatric assessment (CGA) has been proposed. CGA is a diagnostic process aimed at evaluating the physical, psycho-emotional status, functional abilities and social problems of the elderly person in order to keep their independence, general functioning, as well as to optimize medical and social care.

Key words: rheumatoid arthritis, elderly age, multimorbidity, polypharmacy, geriatric syndromes, comprehensive geriatric assessment

For citation: Aboleshina AV. Rheumatoid arthritis with onset in old age: From immune aging to the organization of specialized care. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):494–500 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-494-500

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Согласно завершившемуся к 2021 г. международному исследованию «Глобальное бремя болезней», за период наблюдения с 1990 по 2020 г. в мире зарегистрировано порядка 17,6 млн людей [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 15,8–20,3], страдающих этим заболеванием. Распространенность РА в настоящее время составляет 208,8 случая [95% ДИ: 186,8–241,1] на 100 тыс. населения, что на 14,1% выше по сравнению с 1990 г. При этом стандартизованная по возрасту смертность имеет тенденцию к снижению на 23,8% за указанный период. Таким образом, прогнозируется увеличение общего числа случаев болезни, которое может достигнуть 31,7 млн к 2050 г. Этот прирост будет обусловлен, прежде всего, увеличением общей численности населения и его старением в целом [2].

Предыдущее исследование в рамках программы «Глобальное бремя болезней» за 1990–2017 гг. показало, что общее число больных РА неуклонно увеличивается и достигает своего пика к 60–64-летнему возрасту как у мужчин, так и у женщин. Число же новых случаев заболевания было наибольшим среди людей в возрастном интервале между 50 и 54 годами, а затем наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости [3].

Общее количество больных РА в Российской Федерации в ближайшие годы может превысить 1 млн [4]. Известно, что распространенность РА среди населения России составляет 0,61% [5], а в популяции людей пожилого возраста — в среднем 2% [6]. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3–4%, а с учетом старения населения очевидно, что доля больных РА в Российской Федерации будет расти [7].

По данным возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), молодым считается возраст от 25 до 44 лет, средним — 44–60 лет, пожилым — 60–75 лет, старческим — 75–90 лет, возрастом долгожителей — после 90 лет [8]. Однако население во всем мире стремительно стареет. В период с 2000 по 2050 г. доля людей в возрасте 60 лет и старше удвоится — с 11 до 22%. По прогнозам, абсолютное число людей в возрасте 60 лет и старше увеличится с 900 млн в 2015 г. до 1400 млн к 2030 г. [9]. Можно предположить, что больных РА с дебютом в пожилом возрасте тоже станет больше. Так, исследование, проведенное в США, показало, что за одно десятилетие заболеваемость РА в пожилом возрасте возросла, а средний возраст начала РА увеличился с 50 до 60 лет, при этом популяция больных РА пожилого возраста составляет одну треть от общей популяции больных РА [6].

На сегодняшний день накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что РА, дебютировавший в разном возрасте, имеет свои особенности течения, а также различается активностью болезни, ответом на базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и исходами, что позволяет предположить наличие особого фенотипа заболевания с началом болезни в пожилом возрасте [10]. Следует отметить, что в целом популяция пожилых людей с РА состоит из пациентов, у которых заболевание развилось в молодом или среднем возрасте и которые позднее стали пожилыми, и тех, у которых болезнь началась после 60 лет [6].

По мере старения у людей начинают развиваться множественные сопутствующие заболевания, которые объединяют термином «хронические неинфекционные болезни» (ХНЗ). Мультиморбидность выходит на первое место, определяя сложность курации таких больных, что неизбежно приводит к формированию полипрагмазии [11]. Наряду с этим в структуре патологических состояний начинают выявляться гериатрические синдромы (ГС), которые повышают риск неблагоприятных исходов и ухудшают качество жизни людей старшего возраста [12].

Несмотря на то, что сам возраст ассоциируется с худшим прогнозом ХНЗ, он как прогностический фактор РА с поздним началом изучен недостаточно. Фенотип РА с дебютом в пожилом возрасте во всем своем разнообразии клинических проявлений, характера течения, взаимообусловленности всех ХНЗ с основным заболеванием требует определения стратегических целей лечения, оптимальной тактики на различных этапах для достижения приемлемого результата. Кроме того, необходима своевременная оценка рисков развития ГС для индивидуального подбора вмешательств, способствующих сохранению независимости и общего функционирования на основе знания потребностей пожилого человека.

Фенотип «ревматоидный артрит в пожилом возрасте»

Гендерное распределение пациентов, заболевших РА в пожилом возрасте, различается. Так, по данным S. Kobak и соавт. [10], соотношение женщин и мужчин с возрастом становится более равномерным, чем в популяции взрослых людей, и составляет 2:1 с преобладанием женщин. Эта тенденция подтверждается другими работами [13, 14]. Однако в некоторых исследованиях было показано, что для РА с началом в пожилом возрасте характерно преобладание мужчин [15–18].

У пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте реже наблюдалась серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), но при этом преобладали конституциональные проявления (общая слабость, быстрая утомляемость, лихорадка, похудание), которые сопровождалась повышением скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, что обуславливало более высокую активность заболевания, худшие показатели функционального статуса, оценивавшиеся по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire), по сравнению с пациентами с дебютом РА в более молодом возрасте [10, 13–15, 18–20]. Обобщенные данные многолетнего опыта наблюдения за такими больными показали, что в данной группе преобладала высокая, реже — умеренная воспалительная активность заболевания; функциональная недостаточность (нарушение профессиональной деятельности и способности к самообслуживанию) наблюдалась практически у всех больных, а потеря трудоспособности — у большинства. Также отмечалась высокая частота деструктивных изменений в суставах, что выявлялось уже в самые ранние сроки от начала заболевания (до 2–3 месяцев) и было связано с наличием РФ или АЦЦП или обоих показателей [21].

В ряде случаев РА у пожилых дебютирует как ревматическая полимиалгия с острым началом, поражением крупных суставов, анемией хронического воспаления,

отсутствием маркеров аутоиммунного процесса (РФ и АЦЦП). В дальнейшем заболевание приобретает классические клиничко-иммунологические черты РА [17, 18].

Противоречивые данные получены в работах, посвященных изучению вопроса достижения ремиссии у больных РА в разных возрастных группах. В исследовании, выполненном К. Murata и соавт. [14], было показано, что статистически значимых различий в количестве пациентов, достигших низкой активности заболевания или ремиссии через 1–2 года после начала заболевания, не было выявлено, хотя исходно активность заболевания по индексам DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index) у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте была выше, чем у больных с дебютом в молодом и среднем возрасте. По данным М.В. Arnold и соавт. [22], среди пациентов с РА старше 60 лет чаще выявлялись неблагоприятные прогностические факторы в начале заболевания (высокие значения DAS28, функциональные нарушения, наличие эрозий) по сравнению с более молодыми пациентами и в связи с этим реже достигалась ремиссия через 12 месяцев, но течение заболевания могло не различаться между молодыми и пожилыми пациентами (динамика DAS28 в течение 6 и 12 месяцев была одинаковой в сравниваемых группах). Напротив, по данным L. Innala и соавт. [13], снижение активности болезни по индексу DAS28 в течение первых 24 месяцев было более выраженным в группе пациентов с РА пожилого возраста, чем у молодых взрослых, что, по мнению авторов, связано с более частым применением глюкокортикоидов (ГК), которые оказывали существенное влияние на лабораторные показатели системного воспаления на ранних стадиях болезни.

Многочисленными данными была подтверждена склонность к развитию деструктивных изменений у пациентов с поздним дебютом РА. Так, в исследовании К. Murata и соавт. [14] наличие эрозий через 2 года после начала наблюдения было характерно для группы пожилых лиц. Это согласуется с данными, представленными D.M. van der Heijde и соавт. [23], которые показали, что у пожилых пациентов наблюдается тенденция к выраженным структурным изменениям. L. Innala и соавт. [13] продемонстрировали, что наличие костных эрозий и более высокое значение индекса Ларсена были характерны для данной группы уже при исходном обследовании и после 24 месяцев наблюдения. V.C. Romão и соавт. [17] установили, что рентгенологические повреждения, оценивавшиеся по методу Шарпа, чаще выявлялись у пациентов пожилого возраста, в том числе после 12 месяцев наблюдения. Также у данной группы пациентов, по данным ультразвукового исследования, сохранялись признаки синовита через 6 месяцев после начала терапии БПВП. Это позволило авторам предположить, что пациенты с дебютом РА в пожилом возрасте имеют худший клинический ответ на лечение через 6 месяцев и характеризуются более значимым рентгенологическим прогрессированием через 12 месяцев. R.B. Mueller и соавт. [24] оценивали эрозии костей в аналогичной группе больных по шкале Ratingen, основанной на величине разрушения суставной поверхности. На момент включения у пациентов с поздним дебютом РА оценка была выше, чем у больных с ранним дебютом (12,7 против 5,6; $p < 0,0001$), однако скорость рентгенологического прогрессирования через 5 лет при сравнении двух групп существенно не различалась.

Особенности функционирования иммунной системы

Дисфункция иммунной системы при старении связана с развитием двух процессов, получивших названия «иммунное старение» (immunosenescence) и «воспаление, связанное со старением» (inflammaging). Термин «иммунное старение» впервые был предложен более 50 лет назад Роем Уэльфордом (Roy Walford), который до конца своей жизни изучал изменения в иммунной системе, сопровождающиеся нарушением способности реагировать на инфекции и формировать эффективную долговременную память [25]. По мере старения несколько типов клеток врожденной и адаптивной иммунной системы претерпевают фенотипические изменения. В 2000 г. С. Franceschi и соавт. [26] описали второе явление, назвав его воспалением, ассоциированным с возрастом. Эти два процесса тесно взаимосвязаны и могут поддерживать друг друга, создавая дисбаланс иммунной системы, приводящий к росту числа аутоиммунных заболеваний у людей старшей возрастной группы [27].

Считается, что врожденная и адаптивная иммунная система пациентов с РА подвергается ускоренному и преждевременному старению [28].

Иммунное старение адаптивной иммунной системы характеризуется нарушением способности Т- и В-клеток к пролиферации, созреванию и функционированию [28, 29]. Конечно, клеточному старению подвержены все клетки иммунной системы, но больше всего исследований посвящено Т-клеткам, поскольку они имеют длительный жизненный цикл и подвержены интенсивной репликации [30]. Физиологическое адаптивное старение здоровых людей сопровождается так называемой гомеостатической пролиферацией: генерация новых клеток сокращается, в том числе вследствие инволюции тимуса, на периферии Т-клетки постоянно пролиферируют, в последующем их пул истощается [31]. Периферические Т-лимфоциты пациентов с РА характеризуются сокращением репертуара Т-клеточных рецепторов и потерей экспрессии CD28, который играет ключевую роль в механизме иммунологической толерантности [31]. Наличие CD28-негативных Т-клеток ассоциируется с повышением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением распространенности аутоиммунных заболеваний, в том числе РА [29]. Также наблюдается укорочение и повреждение теломер Т-клеток и нарушение системы репарации ДНК в них [32]. В 1971 г. российский ученый А.М. Оловников предположил, что ограниченное количество делений клетки связано с механизмом удвоения ДНК: с каждым последующим делением концы линейных хромосом (теломеры) укорачиваются. В связи с этим после некоторого количества делений клетка больше делиться не может.

С возрастом наблюдается неспецифическая активация врожденной иммунной системы, что способствует усилению хронического воспаления и возникновению ряда ХНЗ [30]. У пожилых людей отмечается повышение уровня фактора некроза опухоли, интерлейкина 6, С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов и хемокинов [33]. При этом известно, что их содержание в крови положительно коррелирует с формированием деструктивных изменений костной ткани у больных РА [34].

РА можно рассматривать в качестве модели преждевременного старения человека. Так, прогрессирование РА сопровождается развитием мультиморбидности [33, 35]. По мнению J.M. Chen и соавт. [36], признаки иммунного

старения при РА проявляются уже на ранних стадиях заболевания и не зависят от его продолжительности. Наиболее частые сопутствующие заболевания, наблюдаемые при РА, включают рак, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни легких, остеопороз, ожирение, сахарный диабет и расстройства тревожно-депрессивного спектра, которые можно считать иммуноопосредованными [37].

Особенности ведения больных ревматоидным артритом с дебютом в пожилом возрасте

Эпидемиологические и наблюдательные исследования указывают на более высокую распространенность хронических сопутствующих заболеваний у больных РА с дебютом в пожилом возрасте по сравнению с популяционным контролем [28, 38]. В 2014 г. было проведено крупное международное перекрестное исследование, посвященное изучению коморбидности при РА (COMORA). Было проанализировано 3920 человек из 17 стран-участниц. Результаты исследования показали, что депрессия была наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием и выявлялась в среднем у 15,0% больных (95% ДИ: 13,8–16,1%); ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда или инсульт) имела в анамнезе у 6,0% (95% ДИ: 5,3–6,8%) пациентов; данные о наличии в анамнезе любой солидной опухоли, за исключением базальноклеточного рака кожи, были выявлены у 4,5% (95% ДИ: 3,9–5,2%) пациентов; общая распространенность язвенной болезни желудка в прошлом или настоящем составила 10,8% (95% ДИ: 9,8–11,8%). Распространенность тех или иных сопутствующих заболеваний варьировала в зависимости от социально-экономического уровня страны-участницы. Так, например, легочные заболевания, особенно хроническая обструктивная болезнь легких, в азиатских странах наблюдались реже (Япония – 1,4%; Корея – 1,3%; Тайвань – 0,3%), чем в европейских странах и США (Венгрия – 8,0%; США – 7,5%) [39].

Известно, что атеросклероз при РА носит прогрессирующий характер [37]. По данным метаанализа, у пациентов с РА заболеваемость ССЗ удваивается, а смертность в связи с ССЗ увеличивается на 60%, причем основной вклад в общую смертность при РА вносят застойная сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца [40]. Повышение риска ССЗ и смерти при РА связано как с прогрессивным течением системной воспалительной реакции [28, 41], так и с длительным применением некоторых лекарственных препаратов [42]. По данным метаанализа, целью которого было изучение взаимосвязи между ССЗ и антиревматическими препаратами, было выявлено, что у пациентов, принимающих ГК, повышен риск всех сердечно-сосудистых событий (относительный риск (ОР) – 1,5; 95% ДИ: 1,3–1,6; $p < 0,001$), а также риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и основных неблагоприятных сердечных событий. В отношении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) были получены схожие результаты: риск всех сердечно-сосудистых событий (ОР=1,2; 95% ДИ: 1,0–1,4; $p=0,04$) и инсультов повышен у пациентов, принимающих НПВП [43].

В популяционном исследовании, проведенном в Дании, было показано, что за 10-летний период наблюдения риск инфаркта миокарда у пациентов с РА был сравним с риском сахарного диабета [44].

Одной из ведущих причин преждевременной смерти пожилых пациентов с РА являются инфекционные забо-

левания с различной локализацией первичного очага [45], среди которых преобладают респираторные и урогенитальные инфекции [30, 38]. Длительное применение иммуносупрессивных препаратов лишь увеличивает этот риск [46].

Частота возникновения различных видов рака увеличивается с возрастом, а у пациентов с РА по сравнению с популяционным контролем статистически значимо увеличен риск неходжкинских злокачественных лимфом и рака легких [47].

Установлено, что возраст, более низкий социально-экономический статус и более высокая распространенность сопутствующих заболеваний являются предикторами недостаточного ответа на противоревматическую терапию среди пациентов с поздним дебютом РА [48]. Указанные факторы могут стать причиной так называемой «возрастной предвзятости», когда врач склонен к назначению менее интенсивных схем лечения [10, 19]. Так, Т.С. Тап и соавт. [15] провели исследование на азиатской когорте пациентов и установили, что, несмотря на сопоставимую активность заболевания, стандартные БПВП (сБПВП) – метотрексат, гидроксихлорохин, лефлуномид, пеницилламин и препараты золота – реже использовались для лечения пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте по сравнению с группой больных молодого возраста ($p < 0,001$). Кроме того, по данным ряда исследований, пациенты пожилого возраста чаще получали терапию ГК, чем сБПВП. Так, К. Мурата и соавт. [14] установили, что метотрексат у пациентов с дебютом РА в молодом и среднем возрасте использовался чаще, чем у пожилых ($p < 0,001$), при этом доза препарата была сопоставима в обеих группах через 1 год после начала заболевания. L. Innala и соавт. [13] также отметили эту закономерность при наблюдении за пациентами в течение первых трех месяцев после назначения терапии.

Несмотря на то, что применение ГК повышает сердечно-сосудистый риск у пожилых пациентов, о высокой частоте их применения сообщают и другие авторы [18, 48].

Вместе с тем, по данным исследований, проведенных на базе канадской когорты пациентов с ранним артритом CATCH (The Canadian Early Arthritis Cohort), а также на основе данных международного регистра METEOR, не было обнаружено случаев менее агрессивного (недостаточного) лечения пациентов РА с дебютом у пожилых [22, 49].

Тем не менее, имеющиеся особенности развития и течения РА у людей старшего возраста и связанные с этим сложности курации пока не послужили поводом для создания общепринятого подхода к их лечению. Современные клинические рекомендации по диагностике и лечению РА имеют ограничения в отношении лиц старшего возраста. Хотя вопрос о применении генно-инженерных биологических препаратов и синтетических БПВП обсуждался в некоторых наблюдательных клинических исследованиях [50, 51], особо следует отметить тот факт, что в рандомизированные клинические исследования пациенты пожилого и старческого возраста включаются редко, в том числе в связи с высокой мультиморбидностью.

Мультиморбидность, полифармация и гериатрические синдромы у пожилых пациентов с ревматоидным артритом

У пожилых людей с РА часто наблюдается сочетание таких клинических состояний, как мультиморбидность, полипрагмазия (полифармация) и ГС, что существенно

отягощает течение основного заболевания и усложняет принятие решения о достаточности медикаментозной терапии. Мультиморбидность и полифармация повышают риск развития ГС, среди которых наиболее значимыми в отношении неблагоприятного прогноза являются саркопения, старческая астения, падения, когнитивный дефицит, инконтиненция и другие [52, 53].

ГС — это клинические состояния, развивающиеся у пожилых людей, которые не относят к каким-либо определенным нозологическим формам, но они широко распространены среди людей старшего возраста, прогрессируют при развитии функциональных ограничений, связанных с мультиморбидностью, ограничивают активность человека, увеличивают риск смерти [12]. Хотя нельзя утверждать о наличии прямой причинно-следственной связи между РА и ГС, известно, что персистирующее системное воспаление, сохраняющаяся активность РА и клеточное старение являются факторами риска развития ГС, что вносит свой вклад в ухудшение прогноза РА [10].

С целью разработки скоординированной специализированной помощи пациентам пожилого возраста была предложена комплексная гериатрическая оценка (КГО). КГО — многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание приемлемого уровня функциональной активности [54].

Исследования по внедрению КГО в работу лечебных учреждений РФ и других стран пока немногочисленны [55, 56]. Однако те практики, которые используются в настоящее время, свидетельствуют об их результативности вне зависимости от того, оказывается ли медикосоциальная помощь на дому или в специализированных домах престарелых [56].

Применение обоснованной полипрагмазии, когда для достижения терапевтических целей назначается несколько лекарственных средств при обязательном обеспечении постоянного мониторинга за их эффективностью и безопасностью в целом представляется вполне оправданным. Примером такой полипрагмазии может служить комбинированная терапия РА в сочетании с лечением множественной сопутствующей патологии у людей старшего возраста. Известно, что даже если исключить БПВП, использующиеся при РА, около половины пациентов старше 65 лет получают пять или более лекарств одновременно [11]. Некорректная полипрагмазия связана с назначением препаратов разных фармакологических групп, способных вступать в лекарственное взаимодействие и вызывать тяжелые нежелательные лекарственные реакции при отсутствии должного мониторинга проводимой терапии и информирования пациентов о вреде самолечения.

В настоящее время особый интерес представляет изучение РА в рамках так называемой «мультиморбидной болезни», которая включает все приобретенные в течение жизни хронические заболевания. Термин «мультиморбидность» не только означает сосуществование двух

и более хронических заболеваний, но и предполагает необходимость оценки тяжести состояния человека в целом [57]. Это целостная концепция, которая учитывает все потенциальные взаимодействия сопутствующих заболеваний и их влияние на функциональный статус больного старшего возраста, определяющийся функциональной и когнитивной способностью человека, наличием мотивации или желанием, а также индивидуальными возможностями в сочетании с условиями, предоставляемыми общественным здравоохранением [58].

Медицинским специалистам становится все труднее справляться со всеми состояниями пожилого пациента. Нескоординированные действия врачей различных медицинских организаций, отсутствие коммуникации между ними, дублирование усилий по диагностике и лечению приводят к дополнительным расходам системы здравоохранения на необоснованные госпитализации, дополнительные инструментальные и лабораторные обследования и, как следствие, оказание «неэффективной» медицинской помощи [59].

Заключение

Дебют РА в пожилом возрасте сопряжен с худшим функциональным статусом больного, более высокой активностью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах, трудностями в достижении ремиссии. Кроме того, по мере старения у пациентов с РА развиваются множественные сопутствующие заболевания, которые влияют как на течение самой болезни, так и на ее лечение, что может привести либо к «недолечиванию» больных, либо к избыточной лекарственной терапии. Пожилой возраст, мультиморбидность и полифармация повышают риск развития ГС, ухудшающих качество жизни и повседневное функционирование.

Для лучшего понимания потребностей пожилых людей, сохранения их независимости и оптимизации планирования медицинской и социальной помощи требуется разработка универсального подхода, основанного на использовании КГО.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики FURS-2022-008 «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» (номер государственного задания 1021051503137-7).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
2. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(10):e594–e610. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4
3. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1463–1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920
4. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):331–335. [Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):331–335 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-331-335
5. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1): 32–39 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
6. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States. *Arthritis Rheum.* 2003;48:917–926. doi: 10.1002/art.10897
7. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):10–12. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):10–12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
8. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Adv Soc Sci Res J.* 2017;4(6):258–263. doi: 10.14738/assrj.46.2924
9. WHO global strategy and action plan on ageing and health (2016–2020). http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_17-en.pdf (Accessed: 8th August 2024).
10. Kobak S, Bes C. An autumn tale: Geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(1):3–11. doi: 10.1177/1759720X17740075
11. Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, Yates M, Nikiphorou E, Molokhia M, et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1767–1776. doi: 10.1093/rheumatology/kez037
12. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(4):443–451. doi: 10.1001/jama.2010.1013
13. Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: A prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R94. doi: 10.1186/ar4540
14. Murata K, Ito H, Hashimoto M, Nishitani K, Murakami K, Tanaka M, et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(6):1084–1093. doi: 10.1111/1756-185X.13428
15. Tan TC, Gao X, Thong BY, Leong KP, Lian TY, Law WG, et al.; TTSH Rheumatoid Arthritis Study Group. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(6):737–745. doi: 10.1111/1756-185X.12861
16. Li X, Cesta A, Movahedi M, Bombardier C. Late-onset rheumatoid arthritis has a similar time to remission as younger-onset rheumatoid arthritis: Results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):255. doi: 10.1186/s13075-022-02952-1
17. Romão VC, Humby F, Kelly S, Di Cicco M, Mahto A, Lazarou I, et al. Treatment-resistant synovitis and radiographic progression are increased in elderly-onset rheumatoid arthritis patients: Findings from a prospective observational longitudinal early arthritis cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):735–743. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.018
18. Zhang JF, Ye XL, Duan M, Zhou XL, Yao ZZ, Zhao JX. [Clinical characteristics of elderly and younger onset rheumatoid arthritis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(47):3788–3792 (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200506-01439
19. Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, et al. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: A matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2):256–262.
20. Lahaye C, Tatar Z, Dubost J-J, Tournadre A, Soubrier M. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:748–764.
21. Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриднева ГИ, Никишина НЮ, Герасимова ЕВ, Гукасян ДА, и др. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):140–146. [Satybaldyev AM, Demidova NV, Gridneva GI, Nikishina NYu, Gerasimova EV, Gukasian DA, et al. Clinical characteristics of three cohorts of patients with early- and late-onset rheumatoid arthritis (at 50 years or older). Generalization of 40 years' experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):140–146 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-140-146
22. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al.; CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1075–1086. doi: 10.1093/rheumatology/ket449
23. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: Results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1285–1289.
24. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H, von Kempis J; SCQM physicians. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):671–677. doi: 10.1093/rheumatology/ket399
25. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol.* 2019;10:2247. doi: 10.3389/fimmu.2019.02247
26. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244–254. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
27. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or foes? *Front Immunol.* 2018;8:1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960
28. Boots AM, Maier AB, Stinissen P, Masson P, Lories RJ, De Keyser F. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(10):604–613. doi: 10.1038/nrrheum.2013.92

29. Goronzy JJ, Weyand CM. Aging, autoimmunity and arthritis: T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity – catalysts of autoimmunity and chronic inflammation. *Arthr Res Ther*. 2003;5:225-234. doi: 10.1186/ar974
30. Chalan P, Van den Berg A, Kroesen B, Brouwer L, Boots A. Rheumatoid arthritis, immunosenescence and the hallmarks of aging. *Curr Aging Sci*. 2015;8:131-146. doi: 10.2174/1874609808666150727110744
31. Lindstrom T, Robinson W. Rheumatoid arthritis: A role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1565-1575. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02965.x
32. Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):93-100. doi: 10.1097/BOR.0000000000000011
33. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877-782. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009
34. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev*. 2008;29(4):403-440. doi: 10.1210/er.2007-0038
35. Weyand C, Goronzy J. Aging of the immune system. *Annals ATS*. 2016;13:422-428. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW
36. Chen JM, Cui GH, Jiang GX, Xu RF, Tang HD, Wang G, et al. Cognitive impairment among elderly individuals in Shanghai suburb, China: Association of C-reactive protein and its interactions with other relevant factors. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014;29(8):712-717. doi: 10.1177/1533317514534758
37. Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17:184. doi: 10.1186/s12891-016-1038-3
38. Ruban TN, Jacob B, Pope JE, Keystone EC, Bombardier C, Kuriya B. The influence of age at disease onset on disease activity and disability: Results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):759-763. doi: 10.1007/s10067-015-3031-x
39. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
40. Baghdadi L, Woodman R, Shanahan E, Mangoni A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0117952. doi: 10.1371/journal.pone
41. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):183. doi: 10.1186/s13075-016-1077-z
42. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:469-483. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.009
43. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
44. Lindhardsen J, Ahlehoj O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: A Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):929-934. doi: 10.1136/ard.2010.143396
45. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
46. Ramiro S, Sepiano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
47. Simon T, Thompson A, Gandhi K, Hochberg M, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthr Res Ther*. 2015;17:212. doi: 10.1186/s13075-015-0728-9
48. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):415-421. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021
49. Maassen JM, Bergstra SA, Chopra A, Govind N, Murphy EA, Vega-Morales D, et al. Phenotype and treatment of elderly onset compared with younger onset rheumatoid arthritis patients in international daily practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4801-4810. doi: 10.1093/rheumatology/keab102
50. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
51. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
52. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, Sharashkina NV, Mkhitarjan EA, Onuchina JS, et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin Interv Aging*. 2018;13:251-259. doi: 10.2147/CIA.S153389
53. Niksolat F, Zandieh Z, Roshani F, Larijani SS, Mirfakhraee H, Bahadori F, et al. Geriatric syndromes among patients with rheumatoid arthritis: A comparison between young and elderly patients. *Ethiop J Health Sci*. 2022;32(4):791-798. doi: 10.4314/ejhs.v32i4.16
54. Ward KT, Reuben DB. Comprehensive geriatric assessment. URL: <https://www.uptodate.com/contents/comprehensive-geriatric-assessment> (Accessed: 25th July 2024).
55. Van Moerbeke A, Magdelijns F, Cleutjens F, Boonen A, van Onna M. Development and evaluation of a clinic for elderly patients with rheumatoid arthritis and multimorbidity: A pilot study. *ACR Open Rheum J*. 2021;3:34-40. doi: 10.1002/acr2.11213
56. van Leendert JAA, Linkens AEMJH, Poeze M, Pijpers E, Magdelijns F, Ten Broeke RHM, et al. Mortality in hip fracture patients after implementation of a nurse practitioner-led orthogeriatric care program: Results of a 1-year follow-up. *Age Ageing*. 2021;50(5):1744-1750. doi: 10.1093/ageing/afab031
57. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheum*. 2014;10:252-256. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212
58. Jogerst GJ. Geriatrics assessment is not just for geriatricians. *Advances in Gerontology*. 2006;19:120-128.
59. Kastner M, Hayden L, Wong G, Lai Y, Makarski J, Treister V, et al. Underlying mechanisms of complex interventions addressing the care of older adults with multimorbidity: A realist review. *BMJ Open*. 2019;9(4):e025009. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025009

Особенности субпопуляций В-лимфоцитов при болезни Шегрена и системной красной волчанке

С.С. Беневоленская¹, И.В. Кудрявцев², М.К. Серебрякова², И.Н. Григорьева¹, Е.С. Кувардин¹, А.И. Будкова³, С.В. Коняхин⁴, Д.Б. Заммеева¹, Д.Б. Моторин¹, А.Ю. Зарицкий¹, И.З. Гайдукова⁵, Е.К. Гайдукова⁶, С.В. Лапин³, А.Л. Маслянский^{1,7}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

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

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

⁴Центр теоретической физики сложных систем, Институт фундаментальных наук 34126, Южная Корея, Тэджон, Юсон-гу, Экспо-ро, 55

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁶Университет Сорбонна 75006, Франция, Париж, ул. Школы медицины, 21

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

Актуальность. В настоящее время большое внимание уделяется изучению лимфоидных субпопуляций при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (СКВ) и болезнь Шегрена (БШ). Однако их клиническое и диагностическое значение окончательно не определено.

Цель исследования — изучить особенности и оценить диагностическую значимость субпопуляций В-клеток при системной красной волчанке и болезни Шегрена.

Материалы и методы. В исследование включено 27 пациентов с СКВ и 41 пациент с БШ; контрольную группу составили 49 здоровых добровольцев. Фенотипирование субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитометрии. Общее число В-клеток определялось с помощью маркера CD19; разделение на субпопуляции выполнено путём определения экспрессии IgD, CD38 и CD27. Статистическая обработка проводилась в программе Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Вычислялась абсолютная и относительная численность субпопуляций В-лимфоцитов с использованием трех основных классификаций: на основании ко-экспрессии маркеров IgD и CD38, IgD и CD27, а также CD38 и CD27. Для сравнения количественных признаков использовались методы Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Для выявления диагностической значимости субпопуляций применён метод дискриминантного анализа. **Результаты.** Дискриминантная модель, построенная на основании относительной численности всех субпопуляций, оказалась наиболее достоверной. В этой модели относительное содержание «непереклоченных» В-клеток памяти ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{dim}}$), «наивных» ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$) и активированных «наивных» В-клеток ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{dim}}$), В-клеток — предшественников герминативного центра ($\text{IgD}^{\text{hi}}\text{CD38}^{\text{hi}}$) и В-клеток герминативного центра ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{hi}}$), а также «транзитных» В-клеток ($\text{CD27}^{\text{low}}\text{CD38}^{\text{hi}}$) занимало наиболее значимое положение; статистическая значимость модели составила 75,2% ($p < 0,05$). При выполнении ROC-анализа для разграничения здоровых и больных данная дискриминантная модель имеет чувствительность 70,6% и специфичность 85,7%; площадь под кривой (ППК) — 0,91 ($p < 0,001$). В группе больных при дифференциальной диагностике между СКВ и БШ указанная модель имеет чувствительность 81,5% и специфичность 80,5%, ППК=0,84 ($p < 0,001$).

Выводы. Субпопуляции В-лимфоцитов периферической крови могут служить дополнительным маркером для дифференциальной диагностики СКВ и БШ.

Ключевые слова: субпопуляции лимфоидных клеток, В-лимфоциты, системная красная волчанка, болезнь Шегрена, проточная цитометрия

Для цитирования: Беневоленская СС, Кудрявцев ИВ, Серебрякова МК, Григорьева ИН, Кувардин ЕС, Будкова АИ, Коняхин СВ, Заммеева ДБ, Моторин ДБ, Зарицкий АЮ, Гайдукова ИЗ, Гайдукова ЕК, Лапин СВ, Маслянский АЛ. Особенности субпопуляций В-лимфоцитов при болезни Шегрена и системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):501–512.

FEATURES OF B CELL SUBSETS IN PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Stanislava S. Benevolenskaya¹, Igor V. Kudriyatshev², Maria K. Serebriakova², Irina N. Grigor'yeva¹, Evgeniy S. Kuvardin¹, Anna I. Budkova³, Sergei V. Koniakhin⁴, Darina B. Zammoeva¹, Dmitry B. Motorin¹, Andrey Yu. Zaritsky¹, Inna Z. Gaydukova⁵, Ekaterina K. Gaydukova⁶, Sergey V. Lapin³, Alexey L. Maslyanskiy^{1,7}

Background. Lymphocyte subsets in autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE) and primary Sjogren's syndrome (pSS), have been intensively studied in recent years. However, their clinical and diagnostic significance has not been finally determined.

The aim of the study — to investigate features and diagnostic utility of B cell subsets in systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome.

Material and methods. A total of 27 SLE patients, 41 pSS patients and 49 healthy volunteers were included in the study. Phenotyping of blood B cell subpopulations was carried out by means of flow cytometry. All peripheral blood B cells were identified by using CD19 antibody, detection of subpopulations of B cells based on expression of IgD, CD38, CD27. Statistical analysis was carried out using Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., USA). The absolute and relative values of B lymphocyte subpopulations were evaluated using three main classifications: based on IgD and CD38 co-expression, IgD and CD27 co-expression as well as CD38 and CD27 co-expression. For comparison of quantitative traits, the Mann — Whitney U-test and Kruskal — Wallis test were used. Method of discriminant analysis was performed to evaluate diagnostic utility of B cell subsets.

Results. The most significant discriminant model was obtained using the relative values of all subpopulations. In this model the top significance was documented while assessing the percentage of «unswitched» memory B-cells ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{dim}}$), «naive» ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$) and activated «naive» B cells ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{dim}}$), germinal center progenitor B cells ($\text{IgD}^{\text{hi}}\text{CD38}^{\text{hi}}$), germinal center B cells ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{hi}}$) and «transient» B cells ($\text{CD27}^{\text{low}}\text{CD38}^{\text{hi}}$), model percent correct was 75.2% ($p < 0.05$). During ROC analysis, performed for the differential diagnosis of healthy and sick

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

²Institute of Experimental Medicine 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Pavlova str., 12

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8
⁴Center for Theoretical Physics of Complex Systems, Institute for Basic Science 34126, South Korea, Daejeon, Yuseong-gu, Expo-ro, 55

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

⁶Sorbonne University 75006, France, Paris, École-de-médecine str., 21

⁷Saint Petersburg State University 199034, Russian Federation, Saint-Petersburg, Universitetskaya Embankment, 7-9

Контакты:

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

Поступила 23.12.2021

Принята 17.09.2024

patients, this discriminant model had a sensitivity of 70.6% and a specificity of 85.7%, the area under the curve (AUC) – 0.91 ($p < 0.001$). Among the group of ill patients, distinguishing between SLE and pSS showed a sensitivity of 81.5% and a specificity of 80.5%, AUC=0.84 ($p < 0.001$).

Conclusion. B cell subsets might provide an additional diagnostic tool to differentiate between SLE and pSS.

Key words: lymphocyte subsets, B cells, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome, flow cytometry

For citation: Benevolenskaya SS, Kudriavtsev IV, Serebriakova MK, Grigor'yeva IN, Kuvardin ES, Budkova AI, Koniakhin SV, Zammoeva DB, Motorin DB, Zaritskey AY, Gaydukova IZ, Gaydukova EK, Lapin SV, Maslyanskiy AL. Features of B cell subsets in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):501–512 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-501-512

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) и болезнь Шегрена (БШ) – это диффузные заболевания соединительной ткани, которые характеризуются системным типом воспаления, продукцией широкого спектра антиядерных антител и поражением различных органов и тканей [1]. Известно, что СКВ и БШ имеют общие эпидемиологические, патогенетические и иммунологические характеристики, а также схожие клинические проявления. СКВ и БШ чаще всего поражают женщин, при этом пик заболеваемости БШ приходится на 40–60 лет, тогда как СКВ болеют чаще всего женщины детородного возраста. К сходным клиническим проявлениям заболеваний относят лихорадку, фотосенсибилизацию, пальпируемую пурпуру, неэрозивный артрит, синдром Рейно, интерстициальный пневмонит, васкулит, гемолитическую анемию, тромбоцитопению, лейкопению, периферическую полинейропатию. Данные клинические признаки встречаются при СКВ и БШ с различной частотой. Характерной чертой СКВ является гломерулонефрит («люпус-нефрит»), отличительной же особенностью БШ – поражение желез внешней секреции, чаще всего слюнных и слезных, с формированием сухого синдрома. Для этих заболеваний характерно наличие повышенного титра антиядерных антител. Выявление антител к двуспиральной ДНК и Sm-антигену наиболее характерно для СКВ, в то время как повышение уровня антител к SS-A, SS-B и ревматоидного фактора чаще встречается при БШ. Дифференциальный диагноз между заболеваниями затрудняется также существованием вторичного синдрома Шегрена (СШ), который развивается у пациентов с СКВ, ревматоидным артритом, системной склеродермией. Например, 15–30% пациентов с СКВ имеют вторичный СШ [2].

СКВ и БШ имеют комплексный патогенез. Продукция аутоантител, активация системы комплемента, формирование иммунных комплексов, связывание с рецептором Fc и инфильтрация лимфоцитами пораженных тканей – это основные иммунопатологические события при СКВ. Необходимо помнить, что В-лимфоциты важны

в патогенезе СКВ не только в роли плазматических клеток (клеток-продуцентов аутоантител), но и как антиген-презентирующие и регуляторные клетки. Присутствие антител, инфильтрация ткани пораженных органов В-лимфоцитами, формирование дополнительных герминативных центров в ткани слюнных желез вместе с более высокой частотой В-клеточных лимфом при БШ указывают на важную роль В-клеток в ее патогенезе [3]. Следствием гиперреактивности В-клеток при БШ является повышение уровня В-клеточного активирующего фактора (BAFF, B cell activating factor) в сыворотке крови [4], а также повышенная экспрессия CXCL13 – важнейшего фактора миграции В-клеток и фолликулярных Т-хелперов – клетками слюнных желез [5]. Также известна высокая эффективность анти-В-клеточной терапии при СКВ и БШ [1, 4].

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в настоящее время активно изучается. Выявлены паттерны изменений субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови при СКВ и БШ, однако клиническое и диагностическое значение субпопуляций окончательно не определено [6].

Материалы и методы

В исследование включено 27 пациентов с СКВ и 41 пациент с БШ; группу контроля (ГК) составили 49 здоровых добровольцев. Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2019 г. [7], диагноз БШ – критериям EULAR/ACR 2016 г. [8]. Критериями исключения были наличие текущего онкологического, воспалительного или инфекционного заболевания, беременность, а также проведение терапии основного заболевания высокими дозами глюкокортикоидов, алкилирующими препаратами (циклофосфамид) или генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, белимумаб) в течение года перед включением в исследование.

В группе пациентов с СКВ медиана возраста составила 39 [32; 50] лет, в группе БШ — 55 [45; 64] лет, в ГК — 44 [42; 49] года. Есть статистически значимые различия по возрасту между группами ($p < 0,001$). Однако не было выявлено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между возрастом и значениями дискриминантных функций. Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) в модификации SELENA (Safety of Estrogens in Lupus National Assessment) [9], активность БШ — согласно индексам ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) [10] и ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) [11]. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Для выявления популяции В-лимфоцитов периферической крови использовали антитела против CD45-KromeOrange (клон J33, кат. № A96416) и CD19-APC-AF750 (клон J3-119, кат. № A94681). Для анализа распределения В-лимфоцитов по основным субпопуляциям применяли антитела против поверхностных IgD (клон IA6-2, кат. № B30652), CD38 (клон LS198-4-3, кат. № A07779) и CD27 (клон IA4CD27, кат. № A54823). В работе использовали антитела производства Beckman Coulter (США).

Удаление эритроцитов из образцов проводили с помощью лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США), к 975 мкл которого ex tempore добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, США). После разрушения эритроцитов образцы однократно отмывали избытком физиологиче-

ского раствора при 330 г в течение 7 мин, после чего надосады удаляли, а клеточный осадок ресуспендировали в физиологическом растворе с pH=7,2–7,4, содержащем 2% параформальдегида (Sigma-Aldrich, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza™ v. 1.3 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Software, США).

Субпопуляции В-лимфоцитов определялись с использованием трех основных классификаций: на основании коэкспрессии IgD/CD38 («Bm1-Bm5» классификация), IgD/CD27 и CD38/CD27 [12].

Результаты выражали в виде процента позитивных клеток от общего числа В-лимфоцитов и в виде абсолютных значений (количество клеток на 10^6 /л), приводили в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили].

Нормальность распределения проверяли по критерию согласия Пирсона χ^2 . Для оценки статистической значимости различий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни и критерий Краскела – Уоллиса, для исследования силы взаимосвязи показателей вычисляли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Дискриминантный анализ проводили по методу Forward Stepwise в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	СКВ (n=27)	БШ (n=41)
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	39 [32; 50]	55 [45; 64]
Пол: мужчины/женщины, n	4/23	1/40
Активность, n (%)	низкая	13 (48,1)
	умеренная	21 (51,2)
	высокая	5 (18,6)
SLEDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 9]	–
ESSDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	–	4 [2; 6]
ESSPRI, Me [25-й; 75-й перцентили]	–	5,3 [3,3; 7]
Терапия, n (%)	26 (96,3)	33 (80,5)
ПЗ, n	23	17
ПЗ, доза (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 10]	1 [0; 10]
ПЗ ≤ 7,5 мг/сут., n	5	8
ПЗ > 7,5 мг/сут., n	17	9
Гидроксихлорохин, n	18	11
Метотрексат, n	1	3
Лефлуномид, n	1	3
Азатиоприн, n	5	1
Мофетила микофенолат, n	3	0
Циклоспорин, n	0	1

Примечание: SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ESSDAI – EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; ESSPRI – EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index; ПЗ – преднизолон

Результаты

При сравнении числа лейкоцитов и общего числа лимфоцитов статистически значимых различий между группами не было обнаружено. Абсолютное число CD19⁺ В-лимфоцитов статистически значимо снижено в группе СКВ по сравнению с ГК, в остальном различий в общем содержании В-лимфоцитов не обнаружено. При СКВ медиана данного показателя составляла $142,9 [67,6; 251] \times 10^6$ /л, при БШ – $219,3 [117,1; 267] \times 10^6$ /л; в ГК – $212,3 [141,4; 277,2] \times 10^6$ /л (рис. 1)

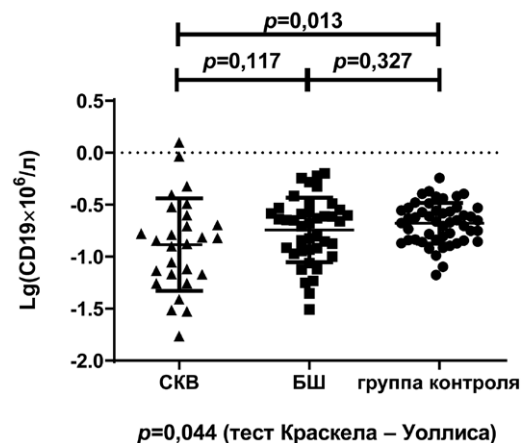


Рис. 1. Абсолютное количество В-лимфоцитов (CD19⁺) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), болезнью Шегрена (БШ) и в группе контроля

При использовании анти-IgD/CD38 окрашивания все В-лимфоциты были разделены на основании классификации «V_m1-V_m5», вычислена относительная и абсолютная численность субпопуляций. Число «наивных» V_m1-лимфоцитов статистически значимо снижено в группе СКВ и БШ (медиана – 10,4 [2,5; 25,2] × 10⁶/л и 9,7 [6,6; 19,6] × 10⁶/л соответственно) по сравнению с группой контроля (24,9 [15,8; 34,9] × 10⁶/л) (рис. 2А).

Активированных В-клеток (V_m2) в группе СКВ меньше, чем у пациентов с БШ в ГК, при этом в двух последних группах статистически значимых различий не обнаружено (медиана абсолютного числа – 67,7 [23,7; 134,2] × 10⁶/л, 106,9 [53,6; 199,2] × 10⁶/л и 118,6 [85,7; 171,6] × 10⁶/л соответственно; рис. 2Б).

Абсолютное количество клеток-предшественников герминативного центра (V_m2') статистически значимо

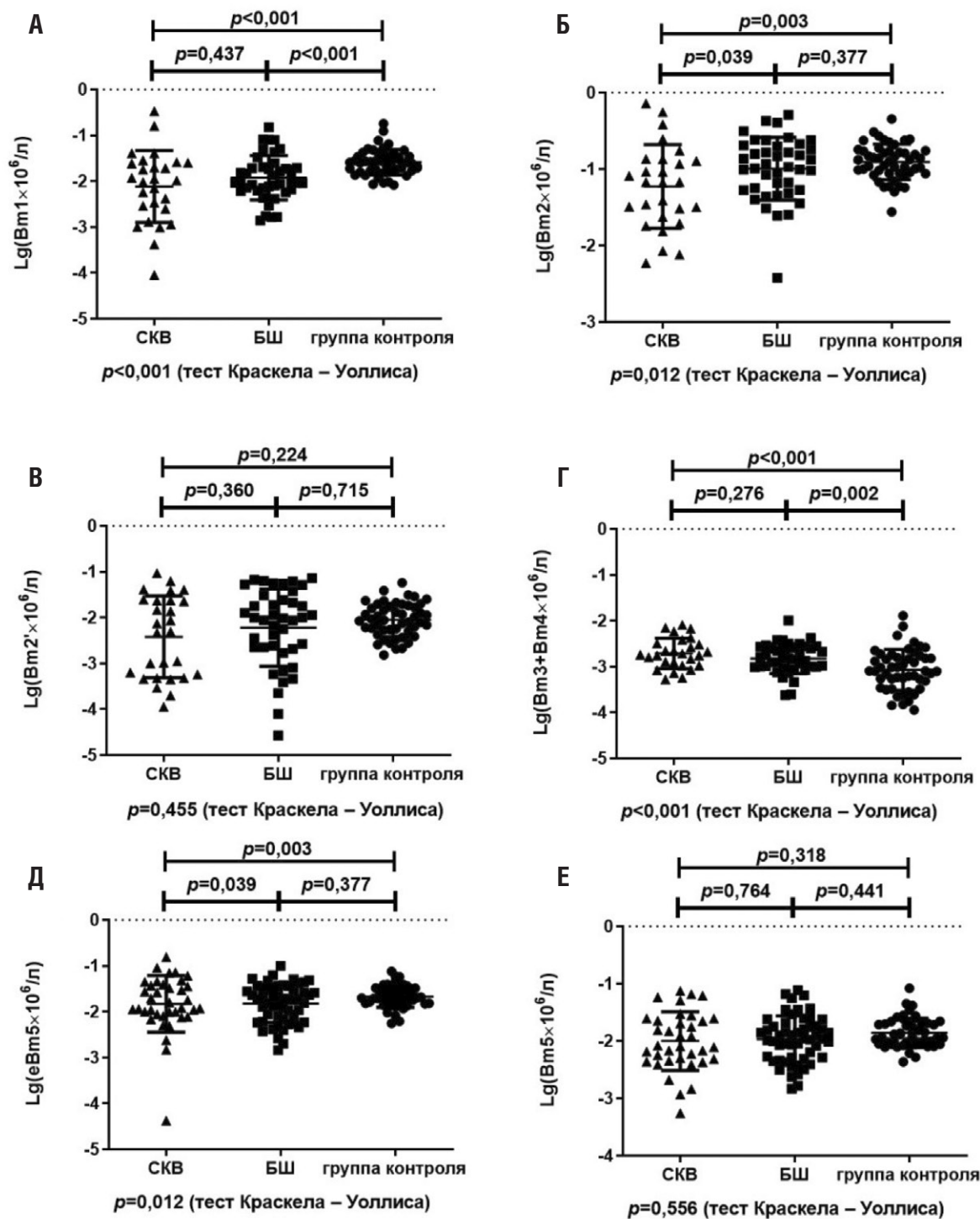


Рис. 2. Абсолютная численность субпопуляций В-лимфоцитов по классификации «V_m1-V_m5» у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), болезнью Шегрена (БШ) и в группе контроля: А – «наивные» V_m1-клетки (IgD^{dim}CD38^{low}); Б – активированные V_m2-клетки (IgD^{dim}CD38^{low}); В – V_m2' клетки-предшественники герминативного центра (IgD^{hi}CD38^{hi}); Г – клетки герминативного центра V_m3+ V_m4 (IgD^{low}CD38^{hi}); Д – ранние eV_m5-клетки памяти (IgD^{low}CD38^{dim}); Е – поздние V_m5-клетки памяти (IgD^{low}CD38^{low})

не различалось во всех трех группах, его медиана при СКВ составляла $4,9 [0,4; 23,7] \times 10^6/\text{л}$, при БШ — $9,7 [2,2; 24,3] \times 10^6/\text{л}$, в ГК — $8,2 [4,1; 17] \times 10^6/\text{л}$ (рис. 2В). Популяция клеток герминативного центра ($\text{Bm3}^+ \text{Bm4}$) статистически значимо не различается при СКВ и БШ, но в этих двух группах её численность выше, чем в ГК (медиана — $1,8 [1,1; 3,2] \times 10^6/\text{л}$, $1,5 [1; 2,5] \times 10^6/\text{л}$ и $0,8 [0,3; 1,6] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 2Г). Содержание как ранних, так и поздних клеток памяти (eBm5 и Bm5) статистически значимо не различается во всех трех группах (рис. 2Д, Е).

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная обратная корреляция абсолютного количества В-лимфоцитов ($r=-0,474$; $p=0,002$), Bm1 -лимфоцитов ($r=-0,339$; $p=0,029$), Bm2 -лимфоцитов ($r=-0,459$; $p=0,003$) и eBm5 -лимфоцитов ($r=-0,311$; $p=0,048$) с индексом активности БШ ESSDAI. Не было обнаружено связи субпопуляций « Bm1-Bm5 » с индексом активности СКВ SLEDAI. Однако в группе пациентов с СКВ выявлена умеренная отрицательная корреляция относительного количества Bm1 -лимфоцитов ($r=-0,462$; $p=0,017$) и eBm5 -лимфоцитов ($r=-0,473$; $p=0,015$) с уровнем С4-компонента комплемента, а также с абсолютным числом Bm1 -лимфоцитов ($r=-0,418$; $p=0,034$). Выявлена умеренная положительная корреляция относительного ($r=0,428$; $p=0,033$) и абсолютного количества Bm2^+ ($r=0,445$; $p=0,026$) с уровнем антинуклеарного фактора (АНФ). Для группы пациентов с БШ выявлена отрицательная корреляция относительного содержания клеток герминативного центра с уровнем С-реактивного белка (СРБ; $r=-0,365$; $p=0,025$) и С4-компонента комплемента ($r=-0,357$; $p=0,044$), а также прямая связь относительного числа Bm2 -лимфоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ; $r=0,386$; $p=0,024$).

CD27 — это универсальный маркер В-клеток памяти человека. В классификации, основанной на коэкспрессии IgD и CD27 , выделяют «наивные» клетки ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{low}}$) В-клетки памяти, которые еще не переключили класс синтезируемых антител («непереключенные», $\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{dim}}$) и уже переключившие («переключенные», $\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{dim}}$), а также плазмобласты ($\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{hi}}$) и «двойные негативные» клетки ($\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{low}}$).

Абсолютное число «наивных» В-клеток ($\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{low}}$) при СКВ статистически значимо ниже, чем при БШ и в ГК (медиана — $77,9 [19,4; 144,5] \times 10^6/\text{л}$, $132,1 [64,7; 230] \times 10^6/\text{л}$ и $133,1 [85,4; 187,2] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 3А).

Общее число В-клеток памяти у пациентов с БШ статистически значимо ниже, чем в ГК (у пациентов с СКВ — $52,6 [21,6; 98,2] \times 10^6/\text{л}$, у пациентов с БШ — $39,5 [23,9; 89,9] \times 10^6/\text{л}$, в ГК — $65,3 [47,6; 96,9] \times 10^6/\text{л}$).

Количество «непереключенных» клеток памяти с фенотипом $\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{dim}}$ в группах пациентов с СКВ и БШ статистически значимо ниже, чем в ГК ($15,2 [4,8; 32,4] \times 10^6/\text{л}$, $9,4 [4,7; 23,3] \times 10^6/\text{л}$ и $30,2 [14,9; 42,8] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 3Б).

При этом содержание «переключенных» В-клеток памяти статистически значимо не различается во всех трех группах ($22,5 [12,5; 50,6] \times 10^6/\text{л}$, $22,6 [11,7; 39,1] \times 10^6/\text{л}$ и $26,7 [20,3; 42,3] \times 10^6/\text{л}$ в группах пациентов с СКВ, БШ и в ГК соответственно; рис. 3В), так же, как и число двойных негативных В-лимфоцитов ($5,4 [4,1; 10,4] \times 10^6/\text{л}$, $8,3 [5,4; 12,1] \times 10^6/\text{л}$ и $7 [4,1; 9,3] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 3Г). Абсолютное число предшественников плазматических клеток (фенотип

$\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{hi}}$) статистически значимо выше в группах СКВ и БШ, чем в ГК ($0,8 [0,6; 1,7] \times 10^6/\text{л}$, $0,9 [0,3; 1,2] \times 10^6/\text{л}$ и $0,3 [0,1; 0,8] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 3Д).

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная корреляция абсолютного числа наивных В-клеток ($r=-0,413$; $p=0,007$) и «непереключенных» В-клеток памяти ($r=-0,345$; $p=0,027$) с индексом активности БШ ESSDAI. Не было выявлено связи между субпопуляциями В-лимфоцитов по классификации $\text{IgD}/\text{CD27}$ и индексом SLEDAI.

При подробном анализе связи субпопуляций и маркеров активности заболевания в группе БШ была выявлена умеренная корреляционная связь относительного ($r=-0,659$; $p<0,001$) и абсолютного ($r=-0,564$; $p<0,001$) количества плазмобластов с уровнем С3-компонента комплемента, а также корреляция относительного числа плазмобластов с титром АНФ ($r=-0,525$; $p=0,006$) и относительного содержания наивных В-лимфоцитов с СОЭ ($r=0,392$; $p=0,022$). Также выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь между относительным ($r=-0,536$; $p<0,001$) и абсолютным ($r=-0,410$; $p=0,009$) содержанием плазмобластов и уровнем СРБ.

В группе пациентов с СКВ относительное ($r=-0,627$; $p=0,006$) и абсолютное ($r=-0,525$; $p=0,006$) число «непереключенных» В-клеток имело умеренную обратную корреляцию с уровнем С4-компонента комплемента; относительное ($r=-0,614$; $p<0,001$) и абсолютное ($r=-0,528$; $p=0,006$) содержание «двойных негативных» В-лимфоцитов имело умеренную отрицательную корреляционную связь с уровнем СРБ. Также относительное количество «двойных негативных» В-клеток имело умеренную обратную корреляцию с уровнем С4-компонента комплемента ($r=-0,547$; $p=0,004$).

В рамках классификации В-лимфоцитов, основанной на коэкспрессии CD27 и CD38 , выделяют шесть субпопуляций: активированные «наивные» В-лимфоциты ($\text{CD27}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$); «транзиторные» (переходные) В-лимфоциты ($\text{CD27}^{\text{low}}\text{CD38}^{\text{hi}}$); активированные клетки памяти ($\text{CD27}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{dim}}$); покоящиеся клетки памяти ($\text{CD27}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$); плазмобласты ($\text{CD27}^{\text{hi}}\text{CD38}^{\text{hi}}$); «двойные негативные» В-клетки ($\text{CD27}^{\text{low}}\text{CD38}^{\text{low}}$).

Число активированных «наивных» В-лимфоцитов при СКВ статистически значимо ниже, чем при БШ и в ГК (медиана — $53,7 [20,4; 125,6] \times 10^6/\text{л}$, $104,5 [57,4; 189,6] \times 10^6/\text{л}$ и $104,3 [70,5; 161,1] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 4А).

Число «транзиторных» В-клеток при СКВ также статистически значимо снижено по сравнению с БШ и ГК ($2,8 [0,9; 13,6] \times 10^6/\text{л}$, $9,3 [2,4; 24,3] \times 10^6/\text{л}$ и $8,4 [4,1; 15,9] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 4Б).

Число клеток памяти, как активированных (фенотип $\text{CD27}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{dim}}$), так и покоящихся (утративших экспрессию CD38 , фенотип $\text{CD27}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$), снижено при СКВ и БШ по сравнению с ГК (активированные — $22,1 [11,7; 55,1] \times 10^6/\text{л}$, $20,3 [8,9; 40,6] \times 10^6/\text{л}$ и $31 [24,5; 46,7] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; покоящиеся — $15,4 [4,9; 35,7] \times 10^6/\text{л}$, $13,1 [6,0; 30,8] \times 10^6/\text{л}$ и $25,8 [14,4; 34,8] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 4В, Г).

Абсолютное количество «двойных негативных» клеток (фенотип $\text{CD27}^{\text{low}}\text{CD38}^{\text{low}}$) статистически значимо снижено при СКВ по сравнению с ГК ($7,5 [3,7; 13,7] \times 10^6/\text{л}$, $11,7 [6,1; 17,3] \times 10^6/\text{л}$ и $11,3 [8,1; 18,2] \times 10^6/\text{л}$ соответственно; рис. 4Д).

Число предшественников плазматических клеток ($\text{CD27}^{\text{hi}}\text{CD38}^{\text{hi}}$) статистически значимо выше при СКВ,

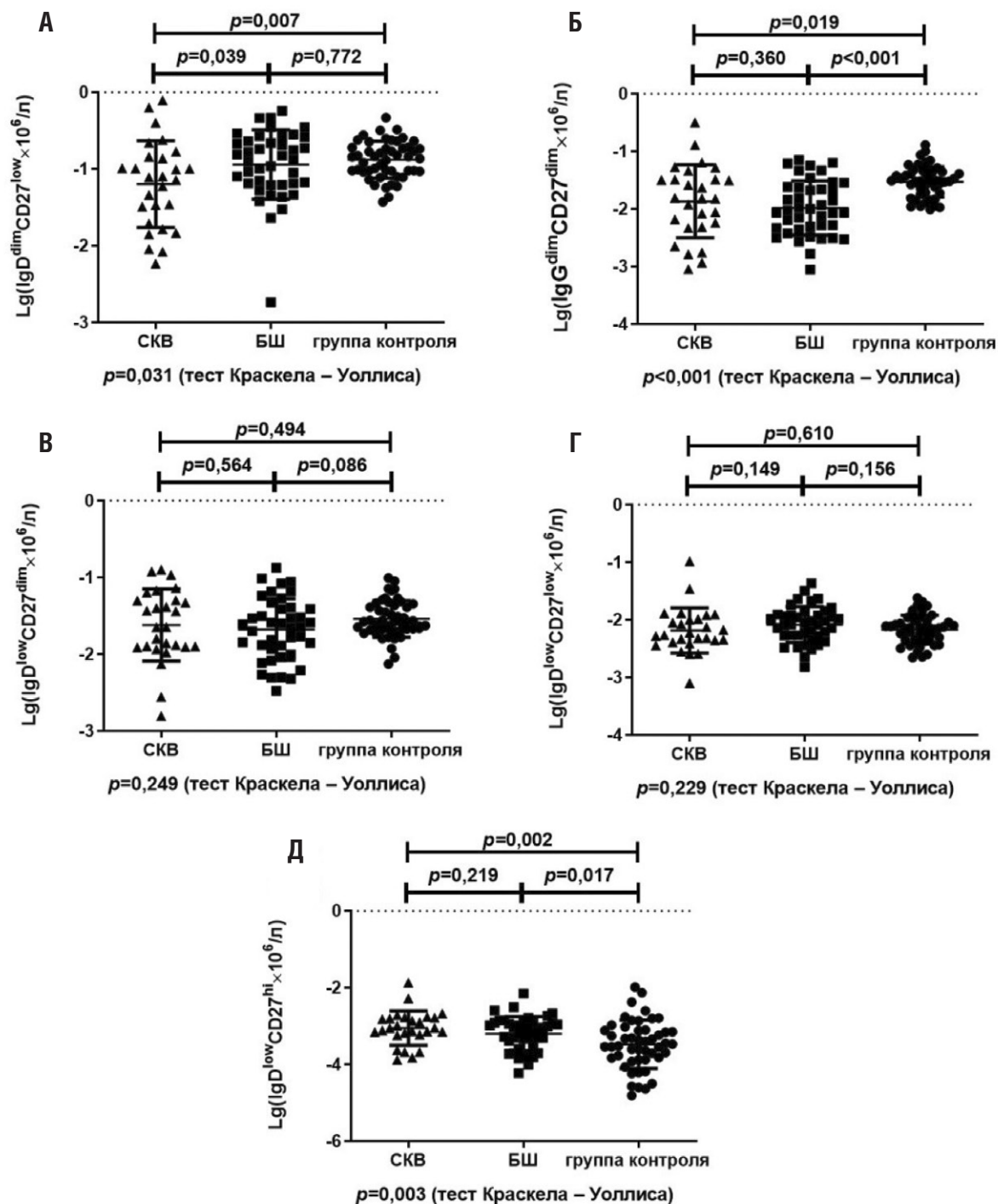


Рис. 3. Абсолютная численность субпопуляций В-лимфоцитов по классификации IgD/CD27 у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), болезнью Шегрена (БШ) и в группе контроля: А – «наивные» В-лимфоциты ($IgD^{dim}CD27^{low}$); Б – «непереключенные» В-лимфоциты ($IgD^{dim}CD27^{dim}$); В – «переключенные» В-лимфоциты ($IgD^{low}CD27^{dim}$); Г – «двойные негативные» В-лимфоциты ($IgD^{low}CD27^{low}$); Д – плазмобласты ($IgD^{low}CD27^{hi}$)

чем при БШ, а при БШ – выше, чем в ГК ($0,9 [0,5; 2,1] \times 10^6/l$, $0,5 [0,3; 0,9] \times 10^6/l$ и $0,2 [0,1; 0,7] \times 10^6/l$ соответственно; рис. 5Е).

При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные связи абсолютного числа «наивных» активированных клеток ($r=-0,449$; $p=0,003$) и активированных клеток памяти ($r=-0,348$; $p=0,026$) с индексом ESSDAI. В рамках данной классификации корреляции субпопуляций с индексом SLEDAI выявлено не было.

При подробном анализе связи субпопуляций и маркеров активности в группе БШ была выявлена умеренная прямая корреляция относительного числа активированных «наивных» клеток с СОЭ ($r=0,416$; $p=0,014$), положительная корреляционная связь относительного содержания плазмобластов с титром АНФ ($r=0,332$; $p=0,048$), отрицательная корреляционная связь относительного ($r=-0,402$; $p=0,025$) и абсолютного ($r=-0,463$; $p=0,008$) количества плазмобластов с уровнем С3-компонента комплемента.

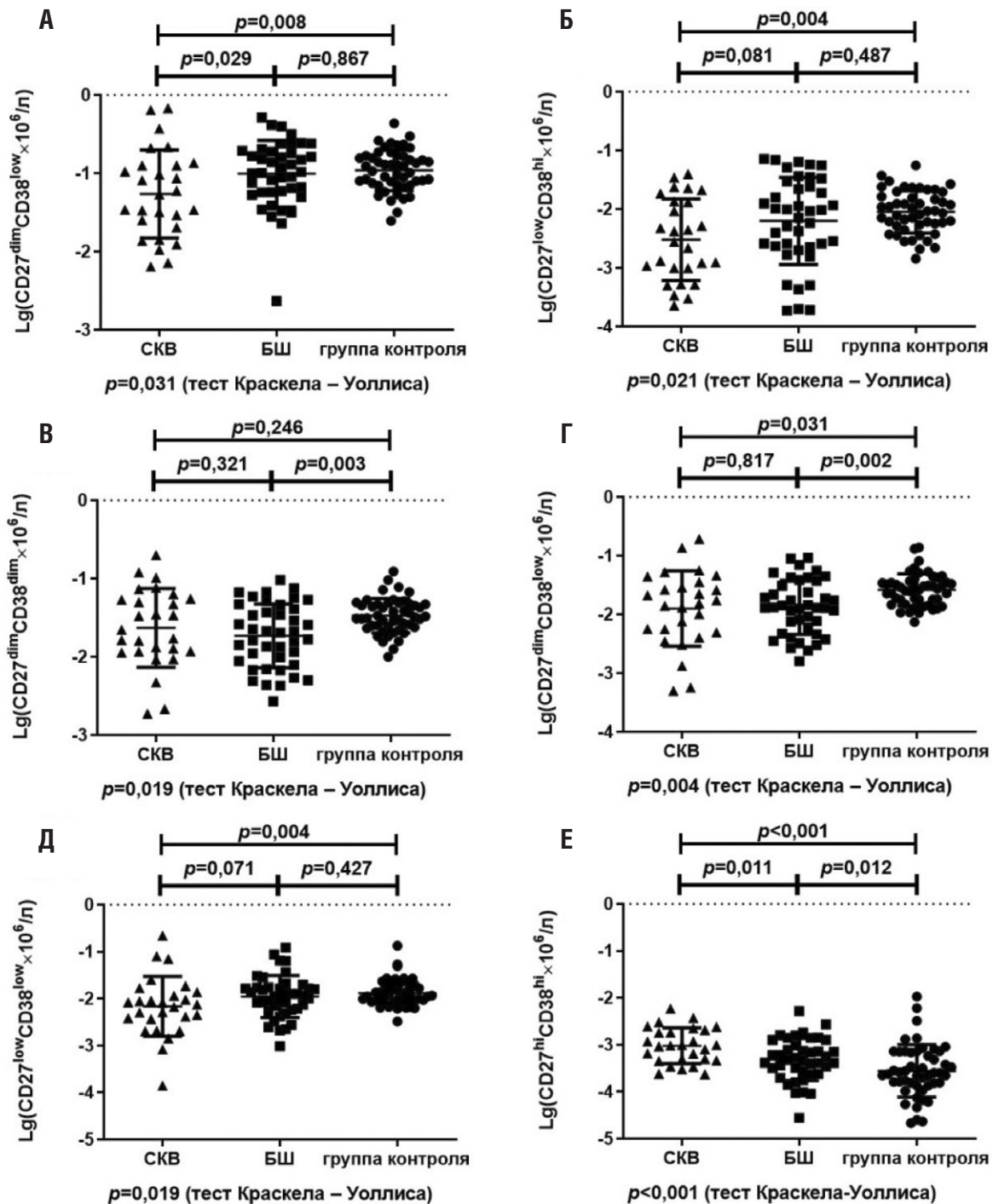


Рис. 4. Абсолютная численность субпопуляций В-лимфоцитов по классификации CD27/CD38 при системной красной волчанке (СКВ), болезни Шегрена (БШ) и в группе контроля: А – активированные «наивные» В-лимфоциты ($CD27^{dim}CD38^{low}$); Б – «транзиторные» В-лимфоциты ($CD27^{low}CD38^{hi}$); В – активированные клетки памяти ($CD27^{dim}CD38^{dim}$); Г – покоящиеся клетки памяти ($CD27^{dim}CD38^{low}$); Д – «двойные негативные» В-клетки ($CD27^{low}CD38^{low}$); Е – плазмобласты ($CD27^{hi}CD38^{hi}$)

Также выявлена умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь между относительным и абсолютным содержанием плазмобластов и уровнем СРБ ($r=-0,341$; $p=0,034$).

Для группы пациентов с СКВ выявлена умеренная обратная корреляция относительного количества «двойных негативных» В-лимфоцитов ($CD27^{low}CD38^{low}$) с уровнем С4-компонента комплемента ($r=-0,397$; $p=0,045$). Относительное ($r=-0,577$; $p=0,002$) и абсолютное ($r=-0,485$;

$p=0,012$) содержание активированных В-клеток памяти имело умеренную отрицательную корреляционную связь с уровнем С4-компонента комплемента; относительное ($r=-0,389$; $p=0,049$) и абсолютное ($r=-0,389$; $p=0,050$) количество активированных «наивных» В-лимфоцитов обратно коррелировало с уровнем СРБ.

Проанализирована взаимосвязь клеточных популяций с характером и дозовыми режимами фармакотерапии. Отмечалась корреляционная связь средней дозы преднизолона

(ПЗ) с относительным числом $Bm2'$ ($r=-0,432$; $p<0,001$), абсолютным количеством $eBm5$ ($r=0,341$; $p=0,005$), $Bm5$ ($r=0,292$; $p=0,017$) и плазмобластов $IgG^{low}CD27^{hi}$ ($r=0,321$; $p=0,009$). Выявлена отрицательная связь относительно числа транзиторных клеток ($CD27^{low}CD38^{hi}$; $r=-0,521$; $p<0,001$), а также положительная связь абсолютного количества активированных клеток памяти ($r=0,331$; $p=0,007$) и покоящихся клеток памяти ($r=0,286$; $p=0,021$) с дозой ПЗ.

Необходимо учитывать, что между дозой ПЗ и индексом ESSDAI также есть статистически значимая корреляционная связь ($r=0,406$; $p=0,010$).

Влияние остальных иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов оценить не удалось в связи с малым объемом выборки.

Все данные по абсолютной и относительной численности субпопуляций суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Абсолютная и относительная численность субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Тип клеток	Фенотип	Системная красная волчанка (n=27)		Болезнь Шегрена (n=41)		Группа контроля (n=49)	
		абс., $\times 10^6$ /л	% от числа В-лимфоцитов	абс., $\times 10^6$ /л	% от числа В-лимфоцитов	абс., $\times 10^6$ /л	% от числа В-лимфоцитов
Лейкоциты		6 [4,7; 7,4]	—	5,6 [3,9; 7,4]	—	—	—
Лимфоциты		1900 [1500; 2150]	—	1790 [1180; 2400]	—	1730 [1500; 2090]	—
В-лимфоциты	CD19 ⁺	142,861 [67,62; 251,0]	100	219,284 [117,09; 267,014]	100	212,31 [141,379; 277,192]	100
Субпопуляции В-лимфоцитов по классификации IgD/CD38							
«Наивные» Вm1-клетки	IgD ^{dim} CD38 ^{low}	10,388 [2,511; 25,154]	5,979 [3,332; 14,131]	9,66 [6,576; 19,548]	7,648 [3,15; 12,731]	24,861 [15,755; 34,97]	13,179 [7,688; 18,177]
Активированные Вm2-клетки	IgD ^{dim} CD38 ^{dim}	67,728 [23,683; 134,225]	51,087 [34,327; 60,748]	106,998 [53,613; 199,187]	63,429 [51,477; 71,869]	118,634 [85,714; 171,571]	62,579 [49,735; 68,909]
Вm2'-клетки предшественники герминативного центра	IgD ^{hi} CD38 ^{hi}	4,921 [0,48; 23,699]	5,192 [0,662; 16,076]	9,660 [2,24; 24,255]	6,683 [1,148; 15,279]	8,209 [4,071; 17,011]	4,734 [2,839; 6,36468]
Клетки герминативного центра Вm3 ⁺ Вm4	IgD ^{low} CD38 ^{hi}	1,827 [1,0535; 3,22]	1,439 [0,452; 4,103]	1,494 [1,008; 2,541]	0,84 [0,441; 1,342]	0,799 [0,337; 1,549]	0,446 [0,178; 0,653]
Ранние eВm5-клетки памяти	IgD ^{low} CD38 ^{dim}	18,039 [9,828; 39,24]	17,725 [7,02; 25,363]	19,138 [8,14; 34,780]	9,376 [5,832; 16,652]	20,041 [14,175; 30,812]	9,812 [7,734; 14,01]
Поздние Вm5-клетки памяти	IgD ^{low} CD38 ^{low}	12,188 [4,521; 24,852]	8,187 [4,927; 15,307]	12,506 [5,34; 17,875]	6,048 [3,944; 12,037]	11,473 [8,752; 20,308]	7,185 [4,544; 9,783]
Субпопуляции В-лимфоцитов по классификации IgD/CD27							
«Наивные» В-лимфоциты	IgD ^{dim} CD27 ^{low}	77,994 [19,422; 144,475]	0,718 [0,276; 2,259]	132,066 [64,7; 230,0]	0,407 [0,1614 0,781]	133,099 [85,4; 87,199]	0,169 [0,061; 0,404]
В-клетки памяти	IgD ^{dim} CD27 ^{dim} + IgD ^{low} CD27 ^{dim} + IgD ^{low} CD27 ^{low}	52,6 [21,6; 98,2]	44,123 [20,335; 64,133]	39,466 [23,9; 89,92]	23,565 [13,6; 37,3]	65,334 [47,627; 96,888]	36,234 [24,109; 42,84]
«Непереключенные» В-лимфоциты	IgD ^{dim} CD27 ^{dim}	15,158 [4,838; 32,4]	55,536 [33,996; 79,545]	9,408 [4,665; 23,265]	76,479 [61,466; 86,147]	30,229 [14,936; 42,781]	63,740 [55,969; 75,744]
«Переключенные» В-лимфоциты	IgD ^{low} CD27 ^{dim}	22,533 [12,51; 50,604]	12,799 [6,0264 21,0333]	22,655 [11,68; 39,075]	5,754 [3,125; 9,914]	26,471 [20,342; 42,291]	14,695 [9,062; 21,446]
«Двойные негативные» В-лимфоциты	IgD ^{low} CD27 ^{low}	5,453 [4,089; 10,362]	21,016 [9,924; 33,323]	8,316 [5,355; 12,075]	11,567 [6,66; 19,901]	7,034 [4,076; 9,323]	13,684 [10,608; 19,762]
Плазмобласты	IgD ^{low} CD27 ^{hi}	0,882 [0,6; 1,674]	6,147 [2,855; 9,394]	0,86 [0,308; 1,218]	4,36 [2,846; 7,519]	0,321 [0,133; 0,784]	3,406 [2,458; 4,132]
Субпопуляции В-лимфоцитов по классификации CD27/CD38							
Активированные «наивные» В-лимфоциты	CD27 ^{dim} CD38 ^{low}	53,728 [20,412; 125,594]	50,248 [37,417; 63,457]	104,516 [57,431; 189,625]	64,658 [56,131; 70,847]	104,313 [70,058; 161,097]	55,397 [43,569; 65,217]
«Транзиторные» В-лимфоциты	CD27 ^{low} CD38 ^{hi}	2,794 [0,990; 13,572]	23,507 [10,503; 31,103]	9,297 [2,352; 24,339]	11,678 [6,111; 16,665]	8,398 [4,102; 15,970]	16,974 [11,848; 22,306]
Активированные В-клетки памяти	CD27 ^{dim} CD38 ^{dim}	22,145 [11,655; 55,05]	5,209 [3,665; 8,278]	20,328 [8,848; 40,551]	6,131 [3,478; 11,101]	31,035 [22,494; 46,648]	6,533 [3,827; 9,186]
Покоящиеся В-клетки памяти	CD27 ^{dim} CD38 ^{low}	15,372 [4,968; 35,668]	11,864 [5,651; 18,839]	13,078 [6,0; 30,784]	8,419 [3,616; 12,229]	25,784 [14,421; 34,769]	13,409 [7,432; 19,11]
«Двойные негативные» В-лимфоциты	CD27 ^{low} CD38 ^{low}	7,489 [3,654; 13,738]	0,600 [0,199; 2,443]	11,7 [6,076; 17,270]	0,288 [0,136; 0,546]	11,329 [8,101; 18,177]	0,142 [0,067; 0,242]
Плазмобласты	CD27 ^{hi} CD38 ^{hi}	0,954 [0,462; 2,058]	2,783 [0,5184 9,393]	0,48 [0,279; 0,960]	6,424 [1,732; 14,888]	0,245 [0,136; 0,715]	4,508 [2,832; 6,27]

Для абсолютных и относительных значений всех субпопуляций лимфоцитов были вычислены десятичные логарифмы, а затем для всех классификаций поочередно и совместно применен метод дискриминантного анализа. Модель, построенная на основании относительной численности всех субпопуляций, позволяла наиболее эффективно разделить группы пациентов с СКВ, БШ и здоровых добровольцев. В этой дискриминантной модели относительное содержание «непереключенных» клеток памяти ($IgD^{dim}CD27^{dim}$), «наивных» ($Bm1$, $IgD^{dim}CD38^{low}$), активированных «наивных» ($Bm2$, $IgD^{dim}CD38^{dim}$), клеток-предшественников герминативного центра ($Bm2^+$, $IgD^{hi}CD38^{hi}$) и клеток герминативного центра ($Bm3^+$, $Bm4$, $IgD^{low}CD38^{hi}$), а также «транзиторных» В-клеток ($CD27^{low}CD38^{hi}$) занимало наиболее значимое положение, статистическая значимость модели составила 75,2% ($p < 0,05$). Графические результаты дискриминантного анализа, а также F-уровень и статистическая значимость представлены на рисунке 5 и в таблице 3.

При выполнении ROC-анализа для разграничения здоровых и больных людей данная дискриминантная модель имеет чувствительность 70,6% и специфичность 85,7%, площадь под кривой (ППК) – 0,91 ($p < 0,001$) (рис. 6А). В группе больных при проведении дифференциальной диагностики между СКВ и БШ модель имеет чувствительность 81,5% и специфичность 80,5%, ППК=0,84 ($p < 0,001$) (рис. 6Б).

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа для относительной численности субпопуляций В-лимфоцитов по классификациям $IgD/CD38$, $IgD/CD27$ и $CD27/CD38$

Субпопуляции В-лимфоцитов	Фенотип субпопуляции	F-уровень	p
«Непереключенные» В-лимфоциты	$IgD^{dim}CD27^{dim}$	15,573	<0,001
«Наивные» Вm1-клетки	$IgD^{dim}CD38^{low}$	11,596	<0,001
«Транзиторные» В-лимфоциты	$CD27^{low}CD38^{hi}$	12,091	<0,001
Клетки герминативного центра Вm3 ⁺ Вm4	$IgD^{low}CD38^{hi}$	10,165	<0,001
Вm2 ⁺ клетки-предшественники герминативного центра	$IgD^{hi}CD38^{hi}$	5,433	0,006
Активированные Вm2-клетки	$IgD^{dim}CD38^{dim}$	4,25	0,017
Плазмобласты	$IgD^{low}CD27^{hi}$	0,981	0,378
«Наивные» В-лимфоциты	$IgD^{dim}CD27^{low}$	1,165	0,316
Поздние Вm5-клетки памяти	$IgD^{low}CD38^{low}$	1,191	0,308
«Переключенные» В-лимфоциты	$IgD^{low}CD27^{dim}$	0,029	0,971
«Двойные-негативные» В-лимфоциты	$IgD^{low}CD27^{low}$	1,292	0,279
Активированные «наивные» В-лимфоциты	$CD27^{dim}CD38^{low}$	1,390	0,253
Активированные В-клетки памяти	$CD27^{dim}CD38^{dim}$	0,786	0,458
«Двойные негативные» В-лимфоциты	$CD27^{low}CD38^{low}$	1,436	0,24
Покоящиеся В-клетки памяти	$CD27^{dim}CD38^{low}$	0,613	0,544
Плазмобласты	$CD27^{hi}CD38^{hi}$	1,149	0,321
Ранние eВm5-клетки памяти	$IgD^{low}CD38^{dim}$	0,121	0,89

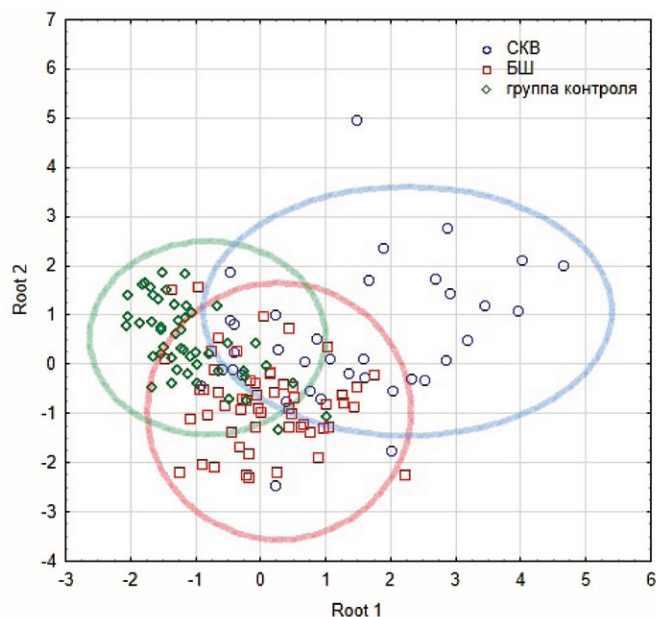


Рис. 5. Дискриминантный анализ для относительной численности субпопуляций В-лимфоцитов по классификациям $IgD/CD38$, $IgD/CD27$ и $CD27/CD38$: голубые круги – пациенты с системной красной волчанкой (СКВ); красные квадраты – пациенты с болезнью Шегрена (БШ); зеленые ромбы – лица группы контроля (каждый символ обозначает одного человека)

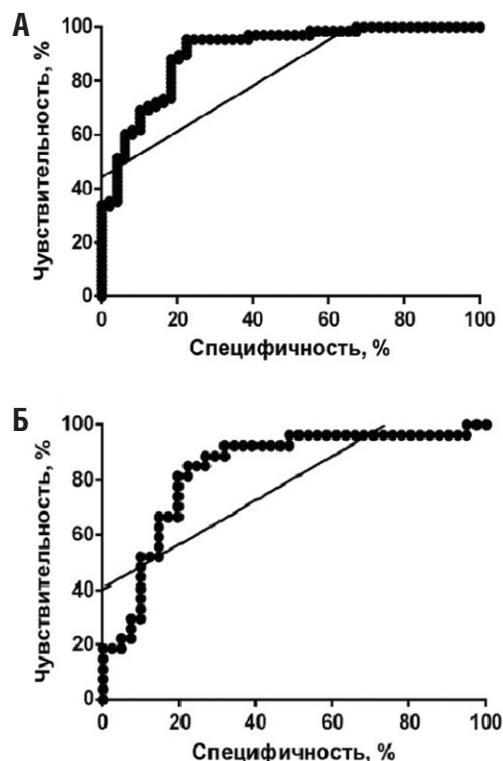


Рис. 6. ROC-анализ диагностической значимости расчетных значений дискриминантной модели для определения больных и здоровых людей (А) и дифференциальной диагностики системной красной волчанки и болезни Шегрена (Б). $Root1 > 0$ соответствует контролю; $Root1 < 0$ – болезни: системной красной волчанке или болезни Шегрена. Если $Root1 < 0$ – болезнь есть, и применяем $Root2$; если $Root2 > 0$, то классифицируем болезнь как системную красную волчанку, если $Root2 < 0$ – как болезнь Шегрена

Обсуждение

По данным нашей работы были установлены статистически значимые различия содержания некоторых субпопуляций в исследуемых группах пациентов. Содержание «наивных» В-клеток как с фенотипом $\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$ (по классификации Bm1-5), так и с фенотипами $\text{IgD}^{\text{dim}}\text{CD27}^{\text{low}}$ («вторая» классификация) и $\text{CD27}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$ («третья» классификация) оказалось наиболее низким в группе пациентов с СКВ по сравнению с БШ, где содержание «наивных» В-клеток в свою очередь ниже, чем в группе контроля. Данные результаты согласуются с исследованиями, проведенными ранее [13, 14]. Можно предположить, что число «наивных» В-клеток снижается в пользу трансформации их в более зрелые субпопуляции.

Активированных Bm2 В-клеток, способных покидать циркулирующую кровь и проникать в лимфоидную ткань, при СКВ меньше, чем при БШ и в контрольной группе; в то же время не выявлено статистически значимых различий между группами по численности активированных клеток, клеток-предшественников герминативного центра, ранних и поздних клеток памяти. По данным D. Cornes и соавт. [15], значение коэффициента $(\text{Bm2}+\text{Bm2}')/(\text{eBm5}+\text{Bm5}) \geq 5$ позволяет различить пациентов с БШ с чувствительностью 52,1% и специфичностью 83,2%, однако не увеличивает точность классификационных критериев American European Consensus Group 2012 г. Позднее F. Barcelos и соавт. [16] не выявили статистически значимых различий между группами пациентов с БШ, СШ и ГК по численности субпопуляций Bm2, Bm2', eBm5 и Bm5. Такое расхождение результатов может быть связано с различиями в активности болезни пациентов в выборке. По данным E. Ishioka-Takei и соавт. [17], относительное количество клеток с фенотипом $\text{CD38}^{\text{hi}}\text{IgD}^+$ (Bm2'-клетки) положительно коррелировало с индексом активности ESSDAI ($r=0,596$; $p=0,0002$). В настоящем исследовании абсолютное число Bm2-клеток отрицательно коррелировало с активностью БШ по ESSDAI ($r=-0,459$; $p=0,003$).

Снижение числа не переключивших класс синтезируемых антител В-клеток памяти при СКВ и БШ, обнаруженное в нашей работе, подтверждается литературными данными [13, 18]. Также в настоящем исследовании выявлено статистически значимое снижение количества как активированных, так и покоящихся В-клеток памяти (фенотипы $\text{CD27}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{dim}}$ и $\text{CD27}^{\text{dim}}\text{CD38}^{\text{low}}$ соответственно). Имеет место статистически значимое увеличение числа плазмобластов (как с фенотипом $\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{hi}}$, так и $\text{CD27}^{\text{hi}}\text{CD38}^{\text{hi}}$) в группах пациентов с аутоиммунными заболеваниями, что было показано и в других работах [13, 14, 19].

При БШ, по предположению A. Hansen и соавт. [20], снижение числа CD27^+ В-клеток памяти в периферической крови объясняется их миграцией в воспаленные слюнные железы, в паренхиме которых на примере 1 пациента было обнаружено повышенное содержание $\text{CD19}^+\text{CD27}^+$ -клеток.

Позднее L.A. Aqrawi и соавт. [21] при проведении двойного иммуногистохимического окрашивания тканей малых слюнных желез у 10 пациентов с БШ не выявили повышения содержания клеток памяти с фенотипом $\text{CD27}^+\text{CD20}^+$, однако обнаружили повышенное число $\text{CD27}^{++}\text{CD20}^-$ плазмобластов. Вероятно, снижение числа клеток памяти в периферической крови и паренхиме слюнных желез обусловлено их активацией и пролиферацией в плазмобласты в местах локализации воспалительного процесса. M. Mingueneau и соавт. [22] проводили масс-спектрометрию

образцов периферической крови и биоптатов слюнных желез у пациентов с БШ и в ГК. Была выявлена отрицательная корреляция между числом В-клеток памяти периферической крови и активностью болезни и в то же время — положительная корреляция числа плазмобластов в паренхиме слюнных желез с активностью заболевания.

Снижение числа непереключенных В-клеток памяти при СКВ не связано с активностью болезни, однако статистически значимо коррелирует с наличием аутоантител, которые сохраняются у пациентов даже в период ремиссии заболевания [19]. Число плазмобластов также не коррелирует с активностью СКВ, что, учитывая их роль в синтезе аутоантител, объясняет персистенцию аутоантител даже при самой агрессивной иммуносупрессивной терапии, а также повторные рецидивы заболевания [14, 23].

У пациентов с СКВ наблюдается повышение числа «двойных негативных» В-лимфоцитов ($\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{low}}$), а также позитивная корреляция данной субпопуляции с маркерами активности заболевания, что может свидетельствовать о важной роли этих клеток в патогенезе СКВ [24]. В настоящей работе не выявлено статистически значимых различий в содержании «двойных негативных» В-лимфоцитов с фенотипом $\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{low}}$ между группами, однако отмечалась обратная корреляционная связь между ним и уровнем С4-компонента комплемента. Также выявлены статистически значимое снижение числа «двойных негативных» В-лимфоцитов с фенотипом $\text{CD27}^{\text{low}}\text{CD38}^{\text{low}}$ и их обратная взаимосвязь с уровнем С4-компонента комплемента в группе пациентов с СКВ.

Обращает на себя внимание отрицательная корреляционная взаимосвязь числа плазмобластов с уровнем СРБ при БШ, а «двойных негативных» В-лимфоцитов ($\text{IgD}^{\text{low}}\text{CD27}^{\text{low}}$) — с уровнем СРБ при СКВ. СРБ — острофазовый белок, который вырабатывается в гепатоцитах под влиянием интерлейкина (ИЛ) 6 в ответ на воспаление или разрушение клеток. Известно, что СКВ и БШ относятся к тем болезням, при которых уровень СРБ статистически значимо не повышается и не коррелирует с активностью основного заболевания [25]. При некоторых аутоиммунных болезнях, таких как, например, СКВ и БШ, повышается синтез интерферонов 1-го типа, в том числе интерферона α . По данным H. Epocsson и соавт. [25], низкий уровень СРБ при СКВ можно объяснить высокой продукцией интерферона α , который оказывает ингибирующий эффект на индуцированную ИЛ-6 продукцию СРБ гепатоцитами.

Выявленные в данной работе особенности субпопуляционного состава В-лимфоцитов у пациентов с СКВ, БШ и ГК легли в основу построения дискриминантной модели, которая имеет высокую чувствительность и специфичность как в разделении больных и ГК, так и в дифференциальной диагностике между СКВ и БШ. Требуются дальнейшие исследования для уточнения диагностической значимости субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с СКВ и БШ.

Выводы

В работе выявлены паттерны изменений субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови, характерные для СКВ и БШ.

Общим для СКВ и БШ является снижение числа «наивных» В-лимфоцитов и В-клеток памяти, в том числе «непереключенных» В-клеток памяти (в большей степени для СКВ), а также увеличение количества плазмобластов (в большей степени при СКВ). Для группы пациентов

с СКВ характерно снижение числа «транзиторных» В-клеток (CD27^{low}CD38^{hi}) и «двойных негативных» В-клеток (CD27^{low}CD38^{low}) по сравнению с БШ и ГК.

Результаты ROC-анализа, полученные в данной работе, могут служить основанием для разработки дополнительного диагностического маркера СКВ и БШ.

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

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

- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
- Pasoto SG, Adriano de Oliveira Martins V, Bonfa E. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: Links and risks. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:33-45. doi: 10.2147/OARRR.S167783
- Ambrus JL, Suresh L, Peck A. Multiple roles for B-lymphocytes in Sjögren's syndrome. *J Clin Med*. 2016;5(10):87. doi: 10.3390/jcm5100087
- Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109(1):59-68. doi: 10.1172/JCI14121
- Nocturne G, Seror R, Fogel O, Belkhir R, Boudaoud S, Saraux A, et al. CXCL13 and CCL11 serum levels and lymphoma and disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3226-3233. doi: 10.1002/art.39315
- Carvajal Alegria G, Gazeau P, Hillion S, Daïen CI, Cornec DYK. Could lymphocyte profiling be useful to diagnose systemic autoimmune diseases? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(2):219-236. doi: 10.1007/s12016-017-8608-5
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al.; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al.; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550-2558. doi: 10.1056/NEJMoa051135
- Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022
- Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al.; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome patient reported index (ESSPRI): Development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):968-972. doi: 10.1136/ard.2010.143743
- Зурочка АВ, Хайдуков СВ, Кудрявцев ИВ, Чернышев ВА. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург:УрО РАН;2018. [Zurochka AV, Khaydukov SV, Kudryavtsev IV, Chernyshev VA. Flow cytometry in biomedical research. Ekaterinburg:UrO RAN;2018 (In Russ.)].
- Будкова АИ, Лапин СВ, Серебрякова МК, Кудрявцев ИВ, Тришина ИН, Маслянский АЛ, и др. Субпопуляционный состав В-клеток периферической крови у больных системной красной волчанкой. *Медицинская иммунология*. 2017;19(2):175-184. [Budkova AI, Lapin SV, Serebriakova MK, Kudryavtsev IV, Trishina IN, Maslyansky AL, et al. B-cell subpopulations of peripheral blood in systemic lupus erythematosus. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(2):175-184 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-175-184
- Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН, Александркин АП, Супоницкая ЕВ, Елонаков АВ, и др. Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):252-260. [Mesnyankina AA, Solovyev 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
- Cornec D, Saraux A, Pers JO, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Roguedas-Contios AM, et al. Diagnostic accuracy of blood B-cell subset profiling and autoimmunity markers in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R15. doi: 10.1186/ar4442
- Barcelos F, Martins C, Papoila A, Galdes C, Cardigos J, Nunes G, et al. Association between memory B-cells and clinical and immunological features of primary Sjögren's syndrome and Sicca patients. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):1063-1073. doi: 10.1007/s00296-018-4018-0
- Ishioka-Takei E, Yoshimoto K, Suzuki K, Nishikawa A, Yasuoka H, Yamaoka K, et al. Increased proportion of a CD38highIgD+ B cell subset in peripheral blood is associated with clinical and immunological features in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2018;187:85-91. doi: 10.1016/j.clim.2017.10.008
- Roberts ME, Kaminski D, Jenks SA, Maguire C, Ching K, Burbe- lo PD, et al. Primary Sjögren's syndrome is characterized by distinct phenotypic and transcriptional profiles of IgD+ unswitched memory B cells. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2558-2569. doi: 10.1002/art.38734
- Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2000;165(10):5970-5979. doi: 10.4049/jimmunol.165.10.5970
- Hansen A, Odendahl M, Reiter K, Jacobi AM, Feist E, Scholze J, et al. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2160-2171. doi: 10.1002/art.10445
- Aqrabi LA, Brokstad KA, Jakobsen K, Jonsson R, Skarstein K. Low number of memory B cells in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity*. 2012;45(7):547-555. doi: 10.3109/08916934.2012.712170
- Mingueneau M, Boudaoud S, Haskett S, Reynolds TL, Nocturne G, Norton E, et al. Cytometry by time-of-flight immunophenotyping identifies a blood Sjögren's signature correlating

- with disease activity and glandular inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1809-1821.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.024
23. Wardowska A, Komorniczak M, Skoniecka A, Bułto-Piontecka B, Lisowska KA, Dębska-Słizień MA, et al. Alterations in peripheral blood B cells in systemic lupus erythematosus patients with renal insufficiency. *Int Immunopharmacol.* 2020;83:106451. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106451
 24. 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(7):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
 25. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, Wu Y, Kushner I, Wetterö J, et al. The complex role of C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Clin Med.* 2021;10(24):5837. doi: 10.3390/jcm10245837
- Беневоленская С.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-1750>
Кудрявцев И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>
Серебрякова М.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>
Григорьева И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9619-1048>
Кувардин Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-0391>
Будкова А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-4498>
Коняхин С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5323-8192>
Заммеева Д.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-8895>
Моторин Д.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5189-6722>
Зарицкий А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7682-440X>
Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
Гайдукова Е.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9025-1214>
Лапин С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Когнитивные нарушения у больных ревматоидным артритом с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра: пятилетнее проспективное исследование

А.А. Абрамкин¹, Т.А. Лисицына¹, Д.Ю. Вельтищев^{2,3}, О.Ф. Серавина², О.Б. Ковалевская², С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России 107076, Российская Федерация, Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10
³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 17997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — оценить структуру и исходы умеренных когнитивных нарушений (УКН) у больных ревматоидным артритом (РА) с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра (РТДС), получающих синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) в виде монотерапии или в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и/или психофармакотерапией (ПФТ) расстройств тревожно-депрессивного спектра. Определить факторы, связанные с умеренными когнитивными нарушениями после 5 лет наблюдения.

Материал и методы. Психиатром были обследованы 128 пациентов с достоверным диагнозом РА. РТДС выявлены у 123 (96,1%) из них, УКН определялись в ходе клинико-психологического обследования с использованием блока патофизиологических и проективных методик. Полный регресс одного или нескольких видов когнитивных нарушений (КН), а также отсутствие КН на протяжении всего исследования считали желательным исходом. Пациентам была предложена ПФТ, 52 (42,3%) больных согласились. В зависимости от терапии выделены следующие терапевтические группы: сБПВП ($n=39$); сБПВП + ПФТ ($n=43$); сБПВП + ГИБП ($n=32$); сБПВП + ГИБП + ПФТ ($n=9$). Факторы, связанные с УКН после 5 лет наблюдения, определяли с помощью многофакторной логистической регрессии.

Результаты. Исходно УКН выявлялись у подавляющего большинства больных (73,2%), преимущественно в виде нарушений логического мышления (51,2%) и памяти (67,5%). Через 5 лет данные по структуре УКН были получены для 74 больных. Суммарная доля УКН в группах без ПФТ через 5 лет возросла с 69% до 85,7% ($p=0,037$), вероятность УКН в этих группах была статистически значимо выше, чем в группах ПФТ (85,7% против 62,5%; относительный риск — 1,37; $p=0,021$). Среди пациентов с желательным исходом УКН реже встречалась большая депрессия, отмечалась меньшая исходная выраженность депрессии вместе с положительной динамикой по шкале Монтгомери — Асберга и большей частотой ремиссии РТДС. С УКН после 5 лет наблюдения положительно ассоциировались исходные значения DAS28 (Disease Activity Score 28) (отношение шансов (ОШ) — 1,29; $p<0,001$) и отрицательно — ремиссия РТДС к 5-му году наблюдения (ОШ=0,25; $p=0,03$) ($R^2=0,48$; $p<0,001$).

Заключение. УКН и РТДС встречаются у подавляющего большинства больных РА. УКН без лечения, как правило, остаются без изменений или нарастают, ПФТ антидепрессантами ассоциируется с меньшей частотой УКН в отдаленной перспективе. Персонифицированная ПФТ с использованием антидепрессантов и нейромодуляторов может рассматриваться как один из подходов к коррекции УКН в данной категории пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, депрессия, когнитивные нарушения, антидепрессанты, психофармакотерапия

Для цитирования: Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Когнитивные нарушения у больных ревматоидным артритом с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра: пятилетнее проспективное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):513–522.

COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND COMORBID ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS: OUTCOMES OF THE FIVE-YEARS PROSPECTIVE STUDY

Anton A. Abramkin¹, Tatiana A. Lisitsyna¹, Dmitry Yu. Veltishchev^{2,3}, Olga F. Seravina², Oksana B. Kovalevskaya², Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

Aim — to assess baseline rates and five-years outcomes of mild cognitive impairments (MCI) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and comorbid anxiety and depressive disorders (ADD) receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) alone or in combination with biologic DMARDs (bDMARDs) and/or adequate psychopharmacotherapy (PPT). To assess factors associated with MCI after five years.

Materials and methods. 128 RA patients were enrolled, ADD were diagnosed in 123 (96.1%) by a licensed psychiatrist. Severity of depression and anxiety was evaluated with Montgomery — Asberg and Hamilton Anxiety scales. CI were diagnosed during clinical and psychological examination using the battery of pathopsychological and projective techniques. CI outcomes were considered favourable in cases with no CI diagnosed throughout the study and in cases of CI reversal. PPT was offered, 52 (42.3%) agreed. Patients were divided into the following treatment groups: csDMARDs ($n=39$), csDMARDs + PPT ($n=43$), csDMARDs + bDMARDs ($n=32$), csDMARDs + bDMARDs + PPT ($n=9$). Multivariable logistic regression was performed to determine factors associated with CI after five years.

Results. MCI were diagnosed in a majority of RA patients (73.2%) including logical thinking impairments (51.2%) and memory deficit (67.5%). At 5-years endpoint 74 patients were included. Total CI rates in no-PPT groups increased

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

107076, Russian Federation, Moscow, Poteshnaya str., 3, building 10

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

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

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

Контакты: Абрамкин Антон Анатольевич, angrydoctor2015@yandex.ru

Contacts: Anton Abramkin, angrydoctor2015@yandex.ru

Поступила 13.02.2024

Принята 17.09.2024

from 69 to 85.7% ($p=0.037$) and were higher compared to PPT groups (85.7% vs 62.5%; $p=0.021$; $RR=1.37$). Patients with favourable CI outcomes had lower major depression prevalence and baseline Montgomery – Asberg scores, major improvement in depression symptoms and higher rates of ADD remission after five years. Baseline DAS28 ($OR=1.29$; $p<0.001$) was positively associated and remission of ADD negatively associated with MCI after five years ($OR=0.25$; $p=0.03$), $R^2=0.48$; $p<0.001$.

Conclusion. ADD and MCI are highly prevalent in RA patients. While CI tend to persist and worsen over time, PPT is associated with reduced risk of CI in long-term perspective. Personalized PPT with antidepressants and neuroleptics may show potential to lessen the rates of MCI in RA patients with ADD.

Key words: rheumatoid arthritis, anxiety, depression, antidepressants, cognitive impairments, psychopharmacotherapy

For citation: Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, Nasonov EL. Cognitive impairments in patients with rheumatoid arthritis and comorbid anxiety and depressive disorders: Outcomes of the five-years prospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):513–522 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-513-522

Введение

Психические расстройства (ПР), преимущественно тревожно-депрессивного спектра (РТДС), имеют высокую распространенность в популяции больных ревматоидным артритом (РА) и существенно влияют на адаптацию, эффективность лечения, качество и продолжительность жизни больных. Между тем, когнитивные нарушения (КН), особенно легкие/умеренные (УКН), наиболее часто встречающиеся как при РА, так и при РТДС, представляют собой малоизученную, но не менее актуальную проблему.

Впервые термин «умеренные когнитивные нарушения» (mild cognitive impairments) предложен R.C. Petersen и соавт. [1] и обозначает когнитивные нарушения, выраженность которых при оценке по клинической рейтинговой шкале деменции [2] выходит за пределы возрастной нормы, но не достигает степени деменции. Ранее считалось, что УКН в первую очередь являются предвестником болезни Альцгеймера. Однако по мере изучения данной проблемы стало понятно, что УКН могут быть ассоциированы с широким спектром различных соматических заболеваний, включая сердечно-сосудистые и инфекционные болезни, а также с ПР, в т. ч. с депрессией [3]. В результате УКН были выделены в отдельный вариант ПР и включены в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под кодом F06.7 «mild cognitive impairment», который включает как легкие, так и более выраженные варианты КН, не достигающие степени деменции [4].

Частота УКН в популяции больных РА по результатам 7 исследований, проведенных в период с 2002 по 2017 г., а также метаанализа 15 работ, варьирует от 30 до 85% в зависимости от учета тех или иных когнитивных функций. В частности, наибольшие нарушения наблюдались в тестах на зрительно-пространственную ориентацию, вербальную память, концентрацию внимания и планирование [5]. Кроме того, согласно данным, ранее полученным в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных РА КН нередко представлены нарушениями логического мышления [6].

Хотя многие авторы оценивают распространенность УКН среди больных РА [7], эффективных способов их коррекции к настоящему времени предложено не было. Однако известно, что при депрессивных расстройствах в общей популяции психофармакотерапия (ПФТ) приводит к улучшению когнитивных функций [8]. Данное наблюдение особенно актуально ввиду высокой распространенности РТДС среди больных РА, которая достигает 85% по результатам отдельных исследований [9]. Таким образом, если одним из факторов, предрасполагающих к развитию УКН у пациентов с РА, являются депрессивные расстройства, можно предположить, что адекватная ПФТ с учетом особенностей РТДС способна оказать положительное влияние на когнитивные функции в этой когорте больных.

Цель исследования — оценить частоту и структуру умеренных когнитивных нарушений у больных ревматоидным артритом с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра исходно при включении в исследование и в динамике после 5 лет наблюдения в зависимости от тактики лечения пациентов; с помощью многофакторного анализа определить факторы, связанные с умеренными когнитивными нарушениями через 5 лет после начала наблюдения.

Материал и методы

Работа проводилась в рамках межинститутского сотрудничества и научного исследования (регистрационный № 1022122100037-3 РК123041800015-7) и одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

128 пациентов, последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, с достоверным диагнозом РА, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology)

2010 г. подписали информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты обследованы психологом и психиатром: РТДС выявлены у 123 (96,1%) из них, шизотипическое расстройство — у 13 (10,2%), дистимия по МКБ-10 диагностирована у 40 (31,25%), рекуррентное депрессивное расстройство — у 40 (31,25%), расстройство адаптации с тревожными симптомами — у 20 (15,6%), единственный депрессивный эпизод — у 12 (9,4%), генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — у 10 (7,8%), биполярное аффективное расстройство — у 1 (0,8%). По классификации DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5th edition) [10] у 41 (33,3%) больного ПР относились к группе больших депрессивных расстройств (умеренный и выраженный депрессивный эпизод), у 52 (42,3%) — к малым депрессивным расстройствам (лёгкий депрессивный эпизод, дистимия), у 30 (24,4%) — к тревожным (ГТР, расстройство адаптации с тревожными симптомами). Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных.

108 (84,4%) пациентов получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), преимущественно метотрексат ($n=67$ — 52,3%) и лефлуномид ($n=29$ — 22,7%), а также сульфасалазин ($n=9$ — 7,0%), метотрексат + лефлуномид ($n=3$ — 2,3%). Глюкокортикоиды (ГК) внутрь принимали 89 (69,4%) больных.

123 пациента с диагностированными ПР были включены в исследование. Активность РА оценивали по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28); эффективность терапии РА — на основании анализа динамики клинической симптоматики по критериям EULAR; достижение ремиссии — по значениям DAS28 в финале исследования [11]. Для оценки боли регистрировалась ее максимальная интенсивность по 10-балльной шкале Brief Pain Inventory (BPI). Усталость оценивалась по шкале Fatigue Severity Scale (FSS), клинически выраженной усталостью считалась при $FSS \geq 4$ баллов [12]. Оценка функциональной недостаточности осуществлялась с помощью индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire) [13]. Общую оценку состояния здоровья пациентом и врачом проводили с использованием 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Все пациенты обследованы психологом и психиатром на момент включения в исследование и повторно через 5 лет. В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам была предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, амитриптилин). В ряде случаев применялись нейролептики (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин) и эпизодически — анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). В случае выявления ПР и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, при необходимости более длительного приема препаратов — ежемесячно. Длительность ПФТ являлась индивидуальной, зависела от варианта и тяжести ПР и варьировала от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводилась при помощи скрининговых и диагностических шкал — госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [14], шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [15], шкалы депрессии Монтгомери — Асберга (MADRS, Montgomery — Asberg Depression Rating Scale) [16] и проективных тестов (проективная психологическая методика «Пиктограммы») [17, 18] в соответствии

с классификационными критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью [4]. Диагностика и определение выраженности КН проводились при участии клинического психолога с помощью блока психологических и проективных методик: использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти и логического мышления [19, 20], в т. ч. запоминание десяти слов, методики опосредованного запоминания при помощи пиктограмм, «исключение предметов», «пятый лишний», «простые аналогии», «сложные аналогии», «классификация предметов», тестирование стандартными прогрессивными матрицами Равена. В соответствии с результатами обследования выделяли нарушения памяти (механической и/или ассоциативной), нарушения логического мышления (снижение/искажение процесса обобщения), сочетанные нарушения памяти и логического мышления, сохранную когнитивную функцию. Ни у одного из пациентов выраженность КН не соответствовала степени деменции.

Поскольку в нашем исследовании выраженность УКН не учитывалась количественно, улучшением когнитивной способности у пациента мы считали полный регресс одного или нескольких видов КН — нарушений памяти и/или логического мышления. Данный исход считали желательным или благоприятным. Ухудшением когнитивной функции считали случаи, когда у пациента, не имевшего КН, или имевшего отдельные виды УКН, через 5 лет появлялись новые УКН, которых пациент ранее не имел. Данный исход считали нежелательным или неблагоприятным. Также в качестве желательного исхода рассматривались случаи отсутствия каких-либо КН на протяжении всего исследования, а в качестве нежелательного — КН, оставшиеся к концу исследования без динамики. При отсутствии результатов одного или нескольких когнитивных тестов больные исключались из последующего анализа.

Длительность приема сБПВП до включения в исследование не превышала 3 мес. Пациенты принимали сБПВП не менее 60% от всего периода наблюдения. Лечение генноинженерными биологическими препаратами (ГИБП) назначено/продолжено 41 (32%) пациенту, длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет и до включения в исследование не превышала 3 мес. Длительность промежутка между курсами лечения ГИБП не превышала 6 мес.

52 из 123 пациентов согласились на ПФТ, 71 пациент не получал психотропные препараты в связи с отказом от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР распределены на четыре группы. В первой применялись сБПВП ($n=39$), во второй — сБПВП + ПФТ ($n=43$), в третьей — сБПВП + ГИБП ($n=32$), в четвертой — сБПВП + ГИБП + ПФТ ($n=9$). Исходно группы были сопоставимы друг с другом по большинству исследуемых показателей (табл. 1).

Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США) и SPSS 23 (IBM Corp. США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение (standard deviation) среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ. Когда использование методов параметрической

статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многофакторной

логистической регрессии. Клиническую информативность факторов риска определяли по уровню отношения шансов (ОШ) [21]. При межгрупповом сравнении характеристик пациентов в зависимости от исхода КН, а также при проведении регрессионного анализа данные пациентов с наличием пропущенных значений по исследуемым показателям не учитывались.

Таблица 1. Общая характеристика больных ревматоидным артритом при включении в исследование по группам ($n=123$)

Показатели	сБПВП ($n=39$)	сБПВП + ПФТ ($n=43$)	сБПВП + ГИБП ($n=32$)	сБПВП + ГИБП + ПФТ ($n=9$)	p
Пол, n (%):					
мужчины	8 (21)	2 (5)	3 (9)	0 (0)	$p_{1-2}=0,03$
женщины	31 (79)	41 (95)	29 (91)	9 (100)	
Возраст (годы), $M \pm SD$	50,2 $\pm$ 9,8	45,3 $\pm$ 10,9	45,4 $\pm$ 13,6	43,9 $\pm$ 8,8	н/з
Длительность РА (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	96 [480; 48]	93 [348; 52]	96 [504; 48]	216 [288; 120]	н/з
Серопозитивность, n (%):					
по РФ	31 (79,5)	29 (67,4)	22 (68,7)	8 (88,8)	н/з
по АЦЦП	27 (69,2)	24 (55,8)	21 (65,6)	8 (88,8)	
ООСЗ (мм), $M \pm SD$	48,4 $\pm$ 22,1	58,4 $\pm$ 21,8	54,3 $\pm$ 21,7	66,3 $\pm$ 20,1	$p_{1-2}=0,048$ $p_{1-4}=0,024$
DAS28, $M \pm SD$	5 $\pm$ 1,9	5,3 $\pm$ 1,65	5,5 $\pm$ 1,4	6,45 $\pm$ 1,57	$p_{1-4}=0,009$
HAQ, $M \pm SD$	1,39 $\pm$ 0,75	1,42 $\pm$ 0,9	1,58 $\pm$ 0,76	1,38 $\pm$ 0,83	н/д
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	20 [65; 11]	13 [55; 10]	31 [88; 20,5]	31 [56; 27]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}=0,036$ $p_{2-3}=0,027$
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [173; 3,17]	15 [117,2; 5,85]	20,7 [87,1; 9,5]	20,6 [94,7; 11,8]	$p_{1-3}=0,014$
Концентрация гемоглобина (г/л), $M \pm SD$	122,9 $\pm$ 23,4	124,6 $\pm$ 14	125,3 $\pm$ 15,1	118,2 $\pm$ 11,3	н/з
Концентрация холестерина (ммоль/л), $M \pm SD$	5,6 $\pm$ 1,3	5,3 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1,3	н/з
Индекс массы тела (кг/м ²), $M \pm SD$	24,3 $\pm$ 8	22,1 $\pm$ 8,3	24,3 $\pm$ 6,7	23,3 $\pm$ 5,5	н/з
Прием ГК в анамнезе, n (%)	25 (64,1)	27 (62,8)	26 (81,2)	9 (100)	$p_{1-4}=0,031$ $p_{2-4}=0,025$
Длительность приема ГК (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [0; 50]	19 [0,3; 72]	8 [0; 36]	36 [6; 84]	н/з
Кумулятивная доза ГК (г), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0; 9]	7,1 [0,3; 23,4]	1,8 [0; 10,8]	5,3 [0,6; 21]	н/з
Выраженность усталости по шкале FSS, $M \pm SD$	4,9 $\pm$ 1,4	5,3 $\pm$ 1,4	5,2 $\pm$ 1,6	6,6 $\pm$ 0,7	$p_{1-4}<0,05$
Внесуставные проявления РА, n (%)	20 (51,3)	18 (41,9)	17 (53,1)	7 (77,8)	н/д
Максимальная выраженность боли по BPI, $M \pm SD$	4,8 $\pm$ 2,1	5,9 $\pm$ 2,1	5,5 $\pm$ 2,1	7,6 $\pm$ 2,2	$p_{1-4}<0,05$
Тревожное расстройство, n (%)	9 (23,1)	10 (23,3)	9 (28,1)	2 (22,2)	н/з
Малая депрессия, n (%)	20 (51,3)	18 (41,9)	13 (40,6)	1 (11,1)	н/з
Большая депрессия, n (%)	10 (25,6)	15 (34,9)	10 (31,3)	6 (66,7)	н/з
Шизотипическое расстройство, n (%)	4 (10,3)	6 (14)	3 (9,7)	0 (0)	н/з
Выраженность депрессии по шкале MADRS, $M \pm SD$	20 $\pm$ 5,7	21,2 $\pm$ 5,8	19,3 $\pm$ 7,4	24,3 $\pm$ 7,7	н/з
Выраженность тревоги по шкале HAM-A, $M \pm SD$	20,1 $\pm$ 3,6	22,9 $\pm$ 5,4	20,2 $\pm$ 3,5	23 $\pm$ 2,3	$p_{1-2}<0,05$
Тип аффективности, n (%)					
апатический	27 (69,2)	27 (62,8)	26 (81,3)	6 (66,7)	н/з
тоскливый	7 (17,9)	4 (9,3)	3 (9,4)	0 (0)	н/з
тревожный	5 (12,8)	12 (27,9)	3 (9,4)	3 (33,3)	н/з

Примечание: сБПВП – синтетические базовые противовоспалительные препараты; ПФТ – психофармакотерапия; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; н/з – различия статистически не значимы; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; FSS – Fatigue Severity Scale; BPI – Brief Pain Inventory; MADRS – шкала депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale)

Результаты

Исходно УКН диагностированы у 90 (73,2%) больных: у 25 (64,1%) – в 1-й группе; у 35 (81,4%) – во 2-й группе; у 24 (75,0%) – в 3-й группе; у 6 (66,7%) – в 4-й группе; частота и структура УКН при межгрупповом сравнении статистически значимо не различались. Структура УКН была представлена преимущественно нарушениями логического мышления (51,2%) и памяти (67,5%). Статистически значимо чаще встречались нарушения механической и ассоциативной (35%; $p<0,001$) или только ассоциативной (28,5%; $p<0,001$) памяти по сравнению с изолированным нарушением механической памяти (4,7%). У 43,9% наблюдалось сочетание нарушений памяти и логического мышления. При этом если среди пациентов с нарушениями памяти нарушения логического мышления наблюдались только в 41,5%, то у пациентов с нарушениями логического мышления нарушения памяти встречались в 87% случаев (относительный риск (ОР) – 2,1; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,03–6,11; $p<0,001$). Иначе говоря, вероятность выявления нарушений памяти у пациентов с нарушением логического мышления была более чем в два раза выше.

Через 5 лет были повторно обследованы 83 больных РА (24 – из 1-й группы; 29 – из 2-й группы; 21 – из 3-й группы; 9 – из 4-й группы). По причине отсутствия результатов одного или нескольких когнитивных тестов через 5 лет часть больных были исключены из последующего анализа. В результате полные данные по структуре УКН были получены для 74 больных (22 – из 1-й группы; 23 – из 2-й группы; 20 – из 3-й группы; 9 – из 4-й группы); выраженность КН не соответствовала степени деменции. Структура КН у пациентов в исследуемых группах через 5 лет статистически значимо не изменилась: в 1-й и 3-й группах, где ПФТ в схеме лечения не применялась, доля больных с УКН возросла до 81,8% и 90%, а во 2-й и 4-й группах снизилась до 65,2% и 55,6%, соответственно ($p\geq 0,05$). При детальном анализе динамики УКН не было выявлено ни одного случая регресса нарушений логического мышления, встречались единичные случаи регресса нарушений памяти, больше в группе сБПВП + ПФТ ($n=4$ – 17,4%). Чаще

встречались случаи возникновения новых УКН, в частности, в группе сБПВП + ГИБП – нарушения логического мышления, а вместе с ними и памяти, развились у 5 человек, ранее их не имевших. Единичные случаи развития УКН наблюдались и в других группах, больше в 1-й группе.

С целью оценить влияние ПФТ на структуру КН мы дополнительно сравнили суммарные доли КН у получавших (2-я и 4-я группы) и не получавших (1-я и 3-я группы) ПФТ. Суммарная доля нарушений логического мышления у пациентов без ПФТ возросла с 50,7 до 69,1% ($p=0,028$), а у получавших ПФТ – с 51,9 до 59,4% ($p>0,05$). Суммарная доля нарушений памяти в группах без ПФТ возросла с 51,9 до 78,6% ($p=0,005$), а у получавших ПФТ – снизилась с 75 до 53,1% ($p=0,039$) и оказалась статистически значимо ниже, чем у пациентов без ПФТ (ОР=0,68; $p=0,02$). Суммарная доля УКН в группах без ПФТ через 5 лет возросла с 69 до 85,7% ($p=0,024$), а среди получавших ПФТ – снизилась с 78,9 до 62,5% ($p>0,05$). В итоге через 5 лет вероятность обнаружить УКН была статистически значимо выше в группах, где ПФТ не назначалась (85,7% против 62,5% соответственно; ОР=1,37; $p=0,021$, 95% ДИ: 1,02–1,84).

Для сравнения пациентов с различной динамикой УКН к пятому году наблюдения больные, у которых на протяжении всего исследования УКН не выявлялись ($n=9$), и пациенты с положительной динамикой УКН ($n=7$) были объединены в группу желательного исхода УКН, а пациенты, у которых структура УКН через 5 лет не изменилась ($n=40$) или возникли новые случаи УКН ($n=9$), были объединены в группу нежелательного исхода; 9 случаев не оценивались в связи с наличием пропущенных значений по сравниваемым показателям.

Эти группы не различались между собой по полу, возрасту, активности и клинико-лабораторным проявлениям РА, но различались по частоте и выраженности РТДС. Среди пациентов с отрицательной динамикой УКН наблюдалась наименьшая частота достижения ремиссии РТДС к 5-му году наблюдения вместе с нарастанием выраженности боли, и, кроме того, ни один из пациентов из этой группы не достиг ремиссии РА к 5-му году наблюдения ($p>0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Частота, структура и выраженность психических расстройств в зависимости от динамики умеренных когнитивных нарушений

Показатели	УКН через 5 лет				p
	Нежелательный исход		Желательный исход		
	УКН сохраняются (n=40)	Отрицательная динамика (n=9)	Положительная динамика(n=7)	УКН отсутствовали исходно и через 5 лет (n=9)	
Депрессивное расстройство, n (%)	35 (87,5)	4 (44,4)	3 (42,9)	6 (66,7)	p _{1-2, 1-3} <0,05
Шизотипическое расстройство, n (%)	7 (17,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n/з
Тревожное расстройство, n (%)	5 (12,5)	4 (44,4)	4 (57,1)*	3 (33,3)*	p ₁₋₃ <0,05
Малая депрессия, n (%)	15 (37,5)	1 (11,1)	1 (14,3)	6 (66,7)	p ₂₋₄ <0,05
Большая депрессия, n (%)	20 (50)	3 (33,3)	2 (28,6)*	0 (0)*	n/з
Длительность РТДС (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	96 [60; 240]	36 [12; 144]	90 [12; 96]	120 [48; 252]	n/з
Выраженность депрессии по шкале MADRS, Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [18,5; 28,5]	20 [12; 26]	15 [12; 27]*	18 [15; 20]*	n/з
Динамика выраженности депрессии по шкале MADRS за 5 лет, Me [25-й; 75-й перцентили]	-2 [-12; 1]	0,5 [-1,5; 6,5]	-11,5 [-17; -5]*	-4,5 [-8,5; -3,5]*	p _{1-3, 1-4} <0,05

Показатели		УКН через 5 лет				p
		Нежелательный исход		Желательный исход		
		УКН сохраняются (n=40)	Отрицательная динамика (n=9)	Положительная динамика(n=7)	УКН отсутствовали исходно и через 5 лет (n=9)	
Выраженность тревоги по шкале HAM-A, Me [25-й; 75-й перцентили]		20 [18; 23,5]	20 [18; 22]	23 [20; 28]	21 [18; 22]	н/з
Динамика выраженности тревоги по шкале HAM-A за 5 лет, Me [25-й; 75-й перцентили]		-6,5 [-11; -2]	-6 [-7; -6]	-15,5 [-20; -5]	-3 [-11; -1]	н/з
Ремиссия РТДС к 5-му году наблюдения, n (%)		13 (33,3)	1 (11,1)	7 (100)*	4 (44,4)*	$p_{3-4}<0,05$ $p_{1-3,2-3}<0,01$
Ремиссия РА по DAS28 через 5 лет, n (%)		10 (25)	0 (0)	1 (14,3)	3 (33)	н/з
Тип аффективности, n (%)	апатический	38 (95)	6 (66,7)	1 (14,3)*	4 (44,4)*	$p_{1-3,1-4}<0,05$
	тоскливый	1 (2,5)	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (22,2)	н/з
	тревожный	1 (2,5)	2 (22,2)	5 (71,4)*	3 (33,3)*	$p_{1-3,1-4}<0,05$

Примечание: УКН – умеренные когнитивные нарушения; n/з – различия статистически не значимы; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; MADRS – шкала депрессии Монгмери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale); РА – ревматический артрит; DAS28 – Disease Activity Score 28; * – $p<0,05$ между категориями желательного и нежелательного исхода

Напротив, в группе с положительной динамикой по УКН 100% больных достигли ремиссии РТДС через 5 лет с хорошей динамикой выраженности депрессии по шкале MADRS; преобладали пациенты тревожного типа аффективности и с расстройствами тревожного спектра. Группа без УКН была схожа с предыдущей с несколько более равномерным распределением вариантов РТДС и типов аффективности. Группа с персистирующими УКН была представлена преимущественно пациентами апатического типа аффективности с преобладанием в структуре РТДС депрессивных расстройств и относительно низкой частотой достижения ремиссии РТДС к 5-му году наблюдения. Кроме того, именно к этой группе относились пациенты с шизотипическим расстройством (табл. 2).

В целом же пациенты с желательным исходом УКН характеризовались статистически значимо большим уровнем гемоглобина, преобладанием в структуре РТДС расстройств тревожного спектра, меньшей выраженностью депрессии по шкале MADRS, большей частотой ремиссии РТДС, преобладанием пациентов с тревожным типом аффективности.

Для уточнения факторов, связанных с УКН после 5 лет наблюдения, был применен метод логистической регрессии (табл. 3). Согласно результатам однофакторного логистического анализа, с УКН через 5 лет после включения в исследование ассоциировались женский пол, отсутствие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, исходно более высокий

Таблица 3. Факторы, ассоциирующиеся с умеренными когнитивными нарушениями через 5 лет после включения в исследование (однофакторная логистическая регрессия)

Фактор	p	ОШ	95% ДИ	
Возраст	0,65	1,01	0,96	1,07
Женский пол	0,2	2,88	0,57	14,62
Длительность РА	0,92	1	1	1,01
Внесуставные проявления	0,62	1,34	0,42	4,27
РФ	0,09	0,25	0,05	1,24
АЦЦП	0,27	0,45	0,11	1,84
СРБ исходно	0,13	1,03	0,99	1,06
Концентрация гемоглобина исходно	0,02	0,95	0,91	0,99
Длительность приема ГК исходно	0,21	0,99	0,98	1,01
Кумулятивная доза ГК исходно	0,46	0,98	0,94	1,03
DAS28 исходно	0,1	1,43	0,94	2,18
Ремиссия по DAS28 через 5 лет	0,64	0,72	0,19	2,76
Максимальная выраженность боли по VPI исходно	0,65	1,06	0,83	1,35
Индекс массы тела, исходно	0,52	0,97	0,89	1,06
Уровень холестерина исходно	0,48	1,22	0,7	2,13

Фактор	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	
Атеросклероз исходно	0,62	0,75	0,23	2,37
Депрессивное расстройство исходно	0,17	2,36	0,69	8,09
Тревожное расстройство исходно	0,12	0,38	0,11	1,3
Малая депрессия исходно	0,3	0,54	0,17	1,74
Большая депрессия исходно	0,04	5,54	1,13	27,13
Длительность РТДС	0,77	1	0,99	1
Выраженность депрессии по шкале MADRS	0,14	1,07	0,98	1,16
Выраженность тревоги по шкале HAM-A	0,26	0,92	0,79	1,07
Ремиссия РТДС к пятому году наблюдения	0,02	0,22	0,06	0,76
Тип аффективности	апатический	0	24,75	5,69
	тоскливый	0,06	0,17	0,03
	тревожный	0	0,06	0,01

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; DAS28 – Disease Activity Score 28; BPI – Brief Pain Inventory; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; MADRS – шкала депрессии Монтгомери – Асбергера (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale)

уровень С-реактивного белка (СРБ) и более низкая концентрация гемоглобина, меньшая длительность приема ГК, отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе, большая депрессия (в противовес малой депрессии и тревожному расстройству), исходно более высокий счет по шкале депрессии MADRS и, наоборот, более низкий счет по шкале тревоги Гамильтона, а также ремиссия РТДС к 5-му году наблюдения. Дополнительно в однофакторный анализ был включен тип аффективности (апатический, тоскливый и тревожный) как фактор, определяющий структуру РТДС и поэтому способный повлиять на динамику УКН.

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа без учета типа аффективности с УКН через 5 лет наблюдения ассоциировалась исходное значение DAS28 (ОШ=1,29; 95% ДИ: 1,15–1,46; $p<0,001$) и отрицательно ассоциировалась ремиссия РТДС к 5-му году наблюдения (ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,07–0,87; $p=0,03$), $R^2=0,48$, $p<0,001$. Однако при добавлении в модель типов аффективности связь с ремиссией РТДС к 5-му году наблюдения оставалась статистически значимой (ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,06–0,96; $p=0,04$), в то время как связь с DAS28 теряла статистическую значимость и уступала показателю «апатический тип аффективности» (ОШ=20,9; 95% ДИ: 5,5–79,7; $p<0,001$), $R^2=0,663$, $p<0,001$.

Обсуждение

Несмотря на возрастающий интерес к ПР при ревматических заболеваниях (РЗ), проблема высокой распространенности УКН у этих больных остается нерешенной. Хотя за последние несколько десятилетий было предложено множество подходов к диагностике УКН, а сами они систематизированы по множеству различных подгрупп и доменов [22], значимых успехов в разработке методов их коррекции при РА к настоящему времени достигнуто не было.

Перед настоящей работой была поставлена цель изучить потенциал адекватной психофармакотерапии рас-

стройств тревожно-депрессивного спектра как способа коррекции умеренных когнитивных нарушений при ревматоидном артрите. Первой задачей было проанализировать структуру и динамику УКН у пациентов с РА и коморбидными РТДС исходно и через 5 лет после включения в исследование. При этом пациенты исходно были распределены в 4 группы в зависимости от терапии: получавшие только сБПВП; получавшие сБПВП с ПФТ или сБПВП с ГИБП; получавшие одновременно ПФТ, ГИБП и сБПВП.

Применявшиеся в исследовании методы оценки когнитивных функций разрабатывались выдающимися представителями отечественной школы клинической психологии, в первую очередь А.Р. Лурией, С.Я. Рубинштейном, Б.В. Зейгарником, и в течение многих десятилетий успешно используются в реальной клинической практике. Поскольку к настоящему времени критериев оценки изменений когнитивной функции при РА не разработано, в качестве показателя изменения когнитивной функции к 5-му году наблюдения мы использовали желательный или нежелательный результат наблюдения: в качестве желательного результата наблюдения рассматривалась нормализация одной или нескольких когнитивных функций или отсутствие КН за период наблюдения, а в качестве нежелательного – выявление новых КН, которых пациент ранее не имел, или КН, оставшиеся к концу исследования без изменений.

УКН в нашем исследовании наблюдались у подавляющего большинства пациентов (70,3% против 6,7–25,2% в общей популяции [23]) с преобладанием нарушений ассоциативной памяти и логического мышления. При этом у пациентов с нарушением логического мышления вероятность выявления нарушений памяти оказалась в 2,5 раза выше, а нарушения логического мышления при отсутствии нарушений памяти встречались лишь в 13% случаев. Это наблюдение представляет немалый интерес. Хотя в единичных работах, посвященных данному вопросу, также была отмечена высокая распространенность нарушений логического мышления среди больных РА [24],

целенаправленно данный вариант КН в популяции больных РА не изучался. Однако известно, что данный вариант КН не является специфичным для депрессивных расстройств [8], что снова нас возвращает к вопросу о генезе УКН при РА.

Показано, что с течением времени исходно высокая частота УКН независимо от проводимой противоревматической терапии только увеличивается. Индивидуально подобранная ПФТ в предложенном варианте не приводила к регрессу нарушений логического мышления, однако было отмечено статистически значимое улучшение в отношении памяти, а новые случаи УКН в этих подгруппах наблюдались несколько реже. В результате суммарная доля больных с УКН в группах, где проводилась ПФТ, уменьшилась по сравнению с исходной с ОР выявления УКН через 5 лет почти в 1,5 раза ниже (различия статистически значимы) по сравнению с группами стандартной терапии. Из данного наблюдения можно заключить, что нарушения логического мышления, однажды появившись, едва ли поддаются коррекции посредством адекватной ПФТ с использованием препаратов из группы антидепрессантов, однако ПФТ может потенциально профилактировать данный вид УКН. Нарушения же памяти потенциально обратимы. Именно за счет восстановления функций механической и ассоциативной памяти реализуется прокогнитивный эффект антидепрессантов в данной когорте больных.

Интересны результаты сравнительного анализа данных в зависимости от желательного или нежелательного исхода УКН. Демографические показатели, подавляющая часть клинических характеристик РА и такие параметры, как частота сердечно-сосудистых заболеваний, уровень холестерина, индекс массы тела и терапия ГК, между подгруппами не различались, но у пациентов с желательным исходом УКН был исходно более высоким уровень гемоглобина. В группе желательного исхода изначально наблюдалась меньшая выраженность депрессии по шкале MADRS в сочетании с положительной динамикой по данной шкале через 5 лет. Напротив, пациенты с нежелательным исходом УКН характеризовались преобладанием большой депрессии, большей выраженностью депрессии и апатическим типом аффективности.

Исходя из представленных данных можно сделать вывод о тесной связи УКН как с характером и тяжестью, так и с личностной предрасположенностью к ПР, которая с позиции аффективно-стрессовой модели определяется через понятие типа аффективности [25, 26]. Так, подавляющая часть пациентов, характеризовавшихся апатическим типом аффективности, имела нарушения логического мышления, а нежелательный исход УКН встречался у них почти в 3 раза чаще ($OR=2,87$; $p<0,001$), чем у пациентов с тоскливым или тревожным типом.

Несомненно, значимыми являются результаты многофакторного анализа, согласно которому с УКН через 5 лет после начала наблюдения отрицательно ассоциируется ремиссия симптомов РТДС, а положительно — оценка по DAS28 и апатический тип аффективности. Данное наблюдение позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, УКН при РА являются сложной, возможно даже неоднородной по своему генезу, патологией, которая ассоциируется как с активностью заболевания, так и с факторами, связанными с ПР — личностной основой депрессии (типом аффективности) и успешной ПФТ РТДС.

При этом значимость воспалительной активности существенно ниже — в модель не вошел уровень СРБ, а оценка по DAS28 является суммарным индексом, отражающим как объективные, так и субъективные признаки активности заболевания. Кроме того, при добавлении в модель распределения по типу аффективности показатель активности РА теряет свою значимость, уступая ядерному аффекту. Во-вторых, впервые была показана роль типа аффективности как фактора, связанного не только с распространенностью и структурой, но и с динамикой УКН: у пациентов с апатическим типом аффективности вероятность выявить УКН через 5 лет наблюдения была почти в 20 раз выше ($OШ=20,9$). В-третьих, поскольку на момент подготовки материала нам не удалось отыскать работ, в которых также прослеживалась бы динамика УКН у больных РА на фоне ПФТ, данное исследование впервые демонстрирует потенциал адекватной ПФТ РТДС в качестве одного из способов коррекции УКН в данной категории пациентов. Хотя результаты исследований демонстрируют улучшение когнитивных функций у пациентов с униполярной депрессией в общей популяции на фоне терапии антидепрессантами [27, 28], динамика нарушений логического мышления в этих исследованиях не оценивалась. Известны отдельные работы, в которых изучалось влияние на когнитивные функции больных РА ГИБП, в частности адалимумаба, однако в данной работе не оценивалась выраженность тревоги и депрессии, а выборка включала всего 15 человек [29]. Между тем именно сопутствующая депрессия как один из факторов, тесно связанных с УКН, потенциально могла бы стать мишенью для прокогнитивного эффекта антидепрессантов, а ПФТ РТДС — одним из возможных подходов к коррекции УКН при РА.

Наше исследование не лишено слабых сторон. Так, ограниченное число пациентов в исследуемых группах значительно повышает вероятность ошибки второго рода. Участники исследования получали разные варианты противоревматической терапии, включая ГИБП, а ПФТ назначалась индивидуально, что не позволяет оценить вклад конкретного препарата в результаты наблюдения. Некоторым ограничением обладают и методы оценки УКН, которые применялись в нашем исследовании: поскольку они не стандартизованы и имеют выраженную качественную составляющую, их результаты сложно сопоставлять с данными других исследований.

Есть у настоящей работы и ряд очевидных преимуществ. Наше исследование стало первым долгосрочным проспективным наблюдением динамики когнитивной функции больных РА на фоне ПФТ РТДС и в зависимости от различных вариантов противоревматической терапии. В ходе клинико-психологического обследования оценивались основные когнитивные функции — механическая и ассоциативная память, нарушения логического мышления, после чего представлена динамика УКН. Выполнено сравнение пациентов с желательным и нежелательным исходом УКН, оценены предикторы УКН в долгосрочной перспективе. Впервые выявлена статистически значимая ассоциация исхода УКН с особенностями структуры и тяжестью РТДС, назначением ПФТ, активностью РА. Хотя пациентам в нашем исследовании в рамках ПФТ практически не назначались препараты из группы нейролептиков, именно они, вероятно, могут показать эффективность в отношении нарушений логического мышления, особенно учитывая тот факт, что некоторые атипичные

нейролептики, в частности кветиапин, обладают также и противовоспалительным эффектом [30]. Полученные результаты могут лечь в основу дальнейшего изучения проблемы УКН у больных ревматологического профиля.

Заключение

УКН встречаются у подавляющего большинства больных РА с преобладанием нарушений ассоциативной памяти и логического мышления. ПФТ антидепрессантами способна положительно повлиять на функцию памяти и в некоторой степени предотвратить развитие КН, но незначительно влияет на уже развившиеся нарушения логического мышления. Тем не менее, ПФТ антидепрессантами ассоциируется с меньшей частотой УКН в отдаленной перспективе. В отсутствие ПФТ УКН, как правило, остаются без изменений или нарастают. Динамика КН в наибольшей степени связана со структурой и тяжестью РТДС, а также с типом аффективности, определяющим личностное предрасположение к ПР и когнитивную уязвимость. Принимая во внимание статистически значимую

связь между динамикой УКН и назначением ПФТ, целесообразно продолжить изучение потенциала персонифицированной ПФТ, в частности, с применением атипичных нейролептиков, как одного из подходов к коррекции КН с сопутствующими РТДС у больных РА.

Работа проводилась в рамках межинститутского сотрудничества и научного исследования (регистрационный № 1022122100037-3 РК 123041800015-7) и одобрена этическим комитетом ФГБНУ ННИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

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

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43(11):2412-2414. doi: 10.1212/WNL.43.11.2412-A
- Sanford AM. Mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):325-337. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.005
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva:WHO;1993.
- Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care Res.* 2018;70(1):39-52. doi: 10.1002/acr.23243
- Лисицына ТА, Зельтун АЕ, Вельтишев ДЮ, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ, Новикова ДС, и др. Когнитивные нарушения и расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных ревматоидным артритом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(11):96-103. [Lisitsyna TA, Zeltyn AE, Veltishchev DYU, Kovalevskaya OB, Seravina OF, Novikova DS, et al. Cognitive impairment and anxiety-depressive disorders in patients with rheumatoid arthritis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(11):96-103 (In Russ.)].
- Pankowski D, Wytrychiewicz-Pankowska K, Janowski K, Pisula E. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine.* 2022;89(3):105298. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105298
- Ахалкин РВ, Файзуллоев АЗ. Структура когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020;(3):54-64. [Akhapkin RV, Fayzulloev AZ. The structure of cognitive impairments in patients with nonpsychotic depressive disorders. *Kremlin Medicine Journal.* 2020;(3):54-64 (In Russ.)]. doi: 10.26269/333m-6094
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Зельтун АЕ, Фофанова ЮС, и др. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(3):29-36. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zeltyn AE, Fofanova YuS, et al. Mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(3):29-36 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-570
- American Psychiatric Association. Task force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 2000.
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-1123. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022
- Амиджанова ВН, Койлубаева ГН, Горячев ДВ, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Научно-практическая ревматология.* 2004;(2):59-64. [Amirdzhanova VN, Koylubaeva GN, Goryachev DV, Folomeeva OM, Erdes ShF. Validation of the Russian version of Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2004;(2):59-64 (In Russ.)].
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134(4):382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Лурья АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга; 2-е изд. М.:МГУ;1962. [Luriya AR. Higher human cortical functions and their disorders in local brain lesions; 2nd ed. Moscow:MSU;1962 (In Russ.)].
- Херсонский БГ. Клиническая психодиагностика мышления; 2-е изд. М.:Смысл;2018. [Khersonskiy BG. Clinical psychodiagnostics of thinking; 2nd ed. Moscow:Smysl;2018 (In Russ.)].
- Зейгарник БВ. Патология мышления. М.:Ленанд;2023. [Zeygarnik BV. Pathology of thinking. Moscow:Lenand;2023 (In Russ.)].
- Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. М.:Издательство Института психотерапии;2010. [Rubinstein SYa. Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinical practice. Moscow:Publishing House of the Institute of Psychiatry;2010 (In Russ.)].

21. Герасимов АН. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство; 2007. [Gerashimov AN. Medical statistics: Textbook. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007 (In Russ.)].
22. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):227-237. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey
23. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
24. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LTL. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004;26(5):339-343. doi: 10.1358/mf.2004.26.5.831324
25. Лызлов АВ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ. Аффективность как структурообразующая основа антропологических пространств: философия, психология, психиатрия. *Вопросы психологии*. 2010;3:65-74. [Lyzlov AV, Seravina OF, Kovalevskaya OB. Affectivity as a structure-forming basis of anthropological spaces: Philosophy, psychology, psychiatry. *Voprosy psikhologii*. 2010;3:65-74 (In Russ.)].
26. Вельтищев ДЮ, Марченко АС, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Лисицына ТА. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. 2009;11(5):17-21. [Vel'tishchev DYu, Marchenko AS, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Lisitsyna TA. Affective-stress model of depression: Practical implementation in rheumatological practice. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2009;11(5):17-21 (In Russ.)].
27. Емелин КЭ, Ахапкин РВ, Александровский ЮА. Когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(1):23-32. [Emelin KE, Akhapkin RV, Alexandrovsky YA. Cognitive profile of patients with depressive disorders and its significance for antidepressant therapy and social functioning. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;(1):23-32 (In Russ.)].
28. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(1):32-72. doi: 10.1007/S11065-018-9369-5
29. Raftery G, He J, Pearce R, Birchall D, Newton JL, Blamire AM, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: An open label pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R263. doi: 10.1186/ar4108
30. Kim H, Bang J, Chang HW, Kim JY, Park KU, Kim SH, et al. Anti-inflammatory effect of quetiapine on collagen-induced arthritis of mouse. *Eur J Pharmacol*. 2012;678(1-3):55-60. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.017

Абрамкин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>

Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Вельтищев Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>

Серавина О.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-4637>

Ковалевская О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4337>

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

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

Динамика показателей состава тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом и генно-инженерными биологическими препаратами (пилотное исследование)

Ю.Н. Горбунова¹, Л.В. Кондратьева¹, Т.В. Попкова¹, Н.В. Дёмин¹, А.В. Смирнов¹,
Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты: Горбунова Юлия Николаевна, yulia0205@yandex.ru
Contacts: Yulia Gorbunova, yulia0205@yandex.ru

Поступила 01.07.2024
Принята 17.09.2024

Цель исследования — оценить параметры состава тела (СТ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) на фоне противовоспалительной терапии после 24 недель наблюдения, а также влияние жировой и безжировой массы на достижение низкой активности и ремиссии заболевания.

Материал и методы. В исследование включено 37 пациентов (31 женщина, 6 мужчин) с ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., которым измеряли окружность талии (ОТ), рост и вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли СТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием программы «Все тело» на аппарате HOLOGIC (США) до назначения и через 6 месяцев после проведения противоревматической терапии (монотерапия метотрексатом (МТ), комбинированная терапия МТ и генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП)).

Результаты. Исходно больные ранним РА, которым в дальнейшем потребовалось назначение комбинированной терапии, имели более высокие значения антропометрических (вес, ИМТ, ОТ) и острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка). Напротив, пациенты, которым проводилась монотерапия МТ, изначально имели меньшие массу тела, «тощую» и жировую массу, чем пациенты, получавшие комбинированную терапию. После 24 недель монотерапии МТ у больных РА наблюдался прирост «тощей» массы при отсутствии изменений общей и жировой массы; на фоне комбинированной терапии отмечалось повышение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы «тощей» ткани. У пациентов, достигших ремиссии/низкой активности РА после 24 недель терапии, исходные значения ИМТ, массы жировой ткани и общей массы тела были ниже, чем у пациентов с сохраняющейся — несмотря на лечение умеренной/высокой активностью заболевания.

Выводы. У пациентов с ранним РА после 6 месяцев комбинированной терапии МТ и ГИБП наблюдалось увеличение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы тощей ткани. Напротив, на фоне монотерапии МТ у больных РА наблюдался прирост тощей массы при отсутствии изменений общей, жировой массы. Недостаточная эффективность противовоспалительной терапии к 3-му месяцу наблюдения ассоциировалась с высокими исходными значениями ИМТ, тощей и жировой массы, к 6-му месяцу — с высокими значениями ИМТ и жировой массы.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, ожирение, состав тела, тощая и жировая масса, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Для цитирования: Горбунова ЮН, Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Дёмин НВ, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Динамика показателей состава тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом и генно-инженерными биологическими препаратами (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):523–528.

DYNAMICS OF BODY COMPOSITION INDICATORS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DURING THERAPY WITH METHOTREXATE AND BIOLOGICAL DRUGS (PILOT STUDY)

Yulia N. Gorbunova¹, Liubov V. Kondratyeva¹, Tatiana V. Popkova¹, Nikolay V. Demin¹,
Alexander V. Smirnov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Aim — to evaluate the parameters of body composition in patients with early rheumatoid arthritis on the background of anti-inflammatory therapy after 24 weeks of follow-up.

Material and methods. The study included 37 patients (31 women and 6 men) with early RA (ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria 2010), who had their waist circumference (WC), height and weight measured, body mass index (BMI) calculated, body composition determined using dual-energy X-ray absorptiometry using the “Whole Body” program on the HOLOGIC device (USA) before prescribing and 6 months after antirheumatic therapy (methotrexate (MT) monotherapy, combination therapy: MT and a biologic agents).

Results. Initially, patients with early RA who later required the appointment of combination therapy had higher values of anthropometric (weight, BMI, WC) and acute phase parameters (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein). On the contrary, patients on MT monotherapy initially had a lower body weight, “skinny” and fat mass than patients receiving combination therapy. After 24 weeks of MT monotherapy, RA patients showed an increase in “lean” mass in the absence of changes in total fat mass; against the background of combination therapy, an increase in fat and total mass in the absence of changes in the mass of “skinny” tissue. In patients who achieved remission/low RA

activity after 24 weeks of therapy, the initial BMI, adipose tissue mass and total body weight were lower than in patients with moderate/high disease activity persisting despite treatment.

Conclusion. In patients with early RA, after 6 months of combination therapy (methotrexate and biological drugs), an increase in fat and total mass was observed in the absence of changes in the mass of lean tissue. On the contrary, in RA patients, against the background of MT monotherapy, an increase in lean mass was observed in the absence of changes in total fat mass. Insufficient effectiveness of anti-inflammatory therapy by the 3rd month of follow-up was associated with high baseline BMI, lean and fat mass, by the 6th month – with high BMI and fat mass.

Key words: early rheumatoid arthritis, obesity, body composition, lean and fat mass, dual-energy X-ray absorptiometry, methotrexate, biological therapy, biologic Disease modifying anti-rheumatic disease, tumour necrosis factor alpha inhibitors

For citation: Gorbunova YuN, Kondratyeva LV, Popkova TV, Demin NV, Smirnov AV, Nasonov EL. Dynamics of body composition indicators in patients with early rheumatoid arthritis during therapy with methotrexate and biological drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):523–528 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-523-528

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

У больных РА наблюдаются увеличение риска коморбидных заболеваний и преждевременная смертность, по сравнению с общей популяцией [2]. Изменения состава тела (СТ), такие как кахексия и ожирение, являются предикторами негативных показателей здоровья населения в целом [3, 4]. Низкая безжировая масса приводит к слабости, инвалидности и метаболическим нарушениям, избыток жировой массы предрасполагает к диабету и гипертонии, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5–10].

При РА продемонстрирована взаимосвязь кахексии со смертностью [11], а также ожирения — с активностью заболевания, интенсивностью боли, коморбидностью [12].

Наряду с иммунологическими биомаркерами, такими как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), длительность заболевания, психические особенности восприятия пациентом своего здоровья, неадекватный выбор терапии, курение и высокий индекс массы тела (ИМТ) относят к числу основных факторов риска плохого ответа на противовоспалительную терапию и недостижение ремиссии при РА [13]. Однако ИМТ не дает адекватного представления о состоянии жировой, костной и мышечной ткани. Показано, что у больных РА происходит перераспределение жировой массы в организме, преимущественное ее накопление в области туловища и параллельное уменьшение объема мышечной ткани, что связано с системным воспалением, ограничением физической активности, сопутствующими заболеваниями, а также с проводимой терапией [14]. Не ясно, состояние какой ткани, жировой или мышечной, в большей степени снижает эффективность терапии. С другой стороны, влияние метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на СТ изучено пока недостаточно [15, 16].

Цель данного исследования — оценить параметры состава тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом на фоне противовоспалительной терапии после 24 недель наблюдения, а также влияние жировой и безжировой массы на достижение низкой активности и ремиссии заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 37 пациентов с ранним РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Критерии включения в исследова-

ние: достоверный диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; длительность заболевания менее года; умеренная и высокая активность заболевания (DAS28 (Disease Activity Score 28) ≥3,2); отсутствие опыта применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), ГИБП и глюкокортикоидов (ГК). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническая характеристика больных РА представлена в таблице 1.

В исследовании преобладали женщины (84%) среднего возраста. Большинство пациентов были позитивны по РФ (76%) и АЦЦП (92%), имели высокую активность заболевания, умеренные функциональные нарушения. Только у 4 (11%) больных артрит был неэрозивным. Внесуставные проявления (ревматоидные узелки) диагностировали у 11% больных РА.

У всех пациентов измеряли объем талии (ОТ), рост и вес, рассчитывали ИМТ. ИМТ=18,5–24,9 кг/м² считали «нормальным»; ИМТ=25–29,9 кг/м² расценивали как «избыточную массу тела»; ИМТ≥30 кг/м² — как «ожирение» [17].

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=37)

Показатели	Значения
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	57,0 [47,0; 61,0]
Пол, n (%): мужчины/женщины	6 (16) / 31 (84)
Длительность заболевания (мес.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	6,0 [4,0; 8,0]
DAS28, Ме [25-й; 75-й процентиля]	5,5 [5,04; 5,99]
Активность по DAS28, n (%)	
умеренная	11 (30)
высокая	26 (70)
SDAI, Ме [25-й; 75-й процентиля]	31,1 [20,7; 41,7]
РФ+, n (%)	28 (76)
АЦЦП+, n (%)	34 (92)
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й процентиля]	29,0 [16,0; 45,0]
СРБ (мг/мл), Ме [25-й; 75-й процентиля]	20,4 [4,0; 41,1]
Рентгенологическая стадия, n (%): I/II/III/IV	4(11) / 29 (78) / 4(11) / 0
Функциональный класс, n (%): I/ II/III/IV	4 (11) / 33 (89) / 0 / 0
Терапия на момент включения: нестероидные противовоспалительные препараты, n (%)	23 (62)

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

СТ определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием дополнительной программы «Все тело» на аппарате HOLOGIC (США) до и через 6 месяцев после назначения терапии БПВП и ГИБП. При исследовании СТ оценивали массу жировой ткани и тощую массу (масса тканей, лишенная жира).

В соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» всем пациентам первоначально назначали метотрексат (МТ) подкожно 10 мг в неделю с постепенной эскалацией дозы до 20–25 мг в неделю (в зависимости от переносимости). Через 3 месяца от начала лечения оценивали его эффективность: в случае достижения ремиссии (SDAI (Simplified Disease Activity Score) <3,3) или хорошего эффекта (снижение SDAI на 17 баллов от первоначального значения) была продолжена монотерапия МТ. При недостаточной эффективности (при отсутствии к этому моменту ремиссии или хорошего эффекта) к терапии присоединяли ГИБП (адалимумаб в дозе 40 мг/2 нед. подкожно ($n=11$), цертолизумаб пэгол 200–400 мг/мес. ($n=3$), абатацепт в дозе 750–1000 мг 1 раз в мес. ($n=5$). Средняя длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (Stat-Soft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни; результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й процентиля]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Статистическая значимость динамики анализировавшихся показателей в каждой группе определялась с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Нормальный ИМТ до назначения терапии имели 18 (49%) больных, избыточную массу тела – 9 (24%), ожирение – 10 (27%) пациентов с ранним РА. Через 24 недели после начала противоревматической терапии в целом

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров состава тела и антропометрических показателей у пациентов с ревматоидным артритом ($n=37$) исходно и после 24 недель терапии, Me [25-й; 75-й процентиля]

Показатели	Исходно	Через 24 недели
Окружность талии, см	89,0 [78,0; 100]	88,0 [78,0; 100]
Индекс массы тела, кг/м ²	25,2 [22,0; 33,0]	25,5 [22,5; 29,6]
Жировая масса, кг	23,1 [18,4; 32,1]	24,3 [18,4; 32,5] [‡]
Жировая масса, %	34,2 [29,8; 41,1]	34,9 [28,2; 39,8]
Тощая масса, кг	43,1 [38,6; 52,2]	42,8 [39,0; 53,3] [‡]
Тощая масса, %	62,1 [56,0; 67,2]	62,0 [58,0; 68,5]
Общая масса, кг	72,4 [59,6; 82,2]	73,3 [60,7; 83,0] [*]

Примечание: * – различия статистически значимы при $p<0,05$; [‡] – различия статистически значимы при $p=0,051$

по группе статистически значимых различий по частоте данных градаций ИМТ выявлено не было: нормальные значения ИМТ наблюдались у 17 (46%), избыток массы тела – у 12 (32%), ожирение – у 8 (22%) больных ранним РА.

Параметры СТ и антропометрические показатели у пациентов с ранним РА проанализированы до и после назначения терапии (табл. 2).

Изменения «тощей» массы и массы жировой ткани к 24-й неделе терапии были пограничными (статистически не значимыми; $p=0,051$), хотя в целом отмечалось статистически значимое увеличение общей массы тела ($p=0,02$) при отсутствии статистически значимой динамики со стороны антропометрических показателей (ИМТ, ОТ).

С целью уточнения влияния разных схем терапии на СТ пациенты разделены на две группы. В первой ($n=18$) проводилась монотерапия МТ, во второй ($n=19$) – комбинированная терапия МТ и ГИБП (табл. 3).

При сравнении больных ранним РА в двух группах было отмечено, что пациенты с РА, которым в дальнейшем потребовалось назначение комбинированной терапии (МТ+ГИБП), исходно имели более высокие значения антропометрических (масса тела, ИМТ, ОТ) и острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ)).

Таблица 3. Исходная характеристика пациентов с ревматоидным артритом ($n=37$), получающих монотерапию метотрексатом и комбинированную терапию

Показатели	Монотерапия МТ ($n=18$)	МТ + ГИБП ($n=19$)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	60,0 [38,0; 64,0]	57,0 [47,0; 60,0]
Пол: мужчины/женщины, n	1/17	5/14
Вес (кг), Me [25-й; 75-й процентиля]	62,0 [57,7; 77,6]	73,7 [64,5; 97,9] [*]
ОТ (см), Me [25-й; 75-й процентиля]	83,0 [75,0; 92,0]	96,5 [82,0; 110,0] [*]
ОТ/ОБ, Me [25-й; 75-й процентиля]	0,86 [0,77; 0,92]	0,91 [0,81–1,0]
ИМТ (кг/м ²), Me [25-й; 75-й процентиля]	23,4 [21,6; 25,3]	29,2 [23,0; 34,6] [*]
DAS28, Me [25-й; 75-й процентиля]	5,3 [4,6; 5,8]	5,85 [5,04; 6,4] [*]
SDAI, Me [25-й; 75-й процентиля]	32,4 [18,7; 41,0]	29,2 [24,6; 48,7] [*]
CDAI, Me [25-й; 75-й процентиля]	28,5 [17,8; 32,1]	29,0 [20,5; 44,0] [*]
IgM РФ (МЕ/мл), Me [25-й; 75-й процентиля]	81,0 [25,2; 237,0]	158,0 [84,5; 239,0] [*]
АЦЦП (Ед/мл), Me [25-й; 75-й процентиля]	200,0 [113,3; 500,0]	200,0 [103,0; 220,1]
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й процентиля]	17,5 [12,0; 31,0]	37,0 [22,0; 50,0] [*]
СРБ (мг/мл), Me [25-й; 75-й процентиля]	10,9 [1,3; 27,0]	25,4 [13,5; 44,6] [*]

Примечание: МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела; DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; РФ – ревматоидный фактор; CDAI – Clinical Disease Activity Index; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; * – различия статистически значимы при $p<0,05$

Таблица 4. Динамика показателей состава тела и активности болезни при использовании разных схем терапии

Показатели	1-я группа – монотерапия МТ (n=18)			2-я группа – комбинированная терапия МТ+ГИБП (n=19)		
	исходно	24 недели	Δ , %	исходно	24 недели	Δ , %
Жировая масса, кг	21,0 [17,2; 26,2]**	23,4 [17,5; 29,7]	+11	25,8 [18,4; 35,0]	28,1 [21,4; 37,9]*	+9
Тошная масса, кг	40,6 [37,3; 44,7]**	41,6 [38,2; 46,4]**/*	+2,5	49,7 [39,0; 56,1]	49,9 [41,0; 57,6]	0,4
Общая масса, кг	62,0 [57,7; 77,6]**	64,1 [59,5; 81,6]**	+3,4	73,7 [64,5; 97,9]	75,8 [66,8; 102,1]*	+2,8
DAS28	5,26 [4,63; 5,8]	2,34 [1,9; 3,75]*	-55,5	5,85 [5,04; 6,37]	3,87 [2,91; 4,88]*	-34
SDAI	32,4 [18,7; 41,4]	4,41 [2,05; 9,1]**/*	-86,4	29,2 [24,6; 45,3]	13,6 [7,3; 19,7]*	-53,4
CDAI	30,0 [17,8; 34,0]	3,5 [2,0; 9,1]*	-88,3	27,3 [20,5; 41,9]	9,03 [7,1; 19,0]*	-67

Примечание: данные представлены как Ме [25-й; 75-й процентиля], если не указано иначе; МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; Δ – разность показателей между группами к 6-му месяцу терапии; DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; РФ – ревматоидный фактор; CDAI – Clinical Disease Activity Index; * – различия факторов до лечения и через 6 мес. статистически значимы при $p < 0,05$; ** – различия исходных значений в 1-й и 2-й группах статистически значимы при $p < 0,05$; *** – различия показателей между группами к 6-му месяцу терапии статистически значимы при $p < 0,05$

После 24 недель терапии ремиссия по индексу SDAI была достигнута у 8 (44,4%) больных в группе монотерапии МТ, но ни в одном случае – в группе комбинированной терапии ($p > 0,05$); по индексу DAS28 – у 12 (66,7%) и у 6 (31,6%) пациентов соответственно ($p = 0,3$).

Пациенты, получавшие монотерапию МТ, исходно имели меньшую «тошную» и жировую массу, чем больные, получавшие комбинированную терапию МТ и ГИБП. Различия оставались статистически значимыми и после 6 месяцев терапии для «тошей» и общей массы ($p < 0,05$ во всех случаях).

После 24 недель комбинированной терапии наблюдалось повышение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы «тошей» ткани. Напротив, на фоне монотерапии МТ наблюдался прирост «тошей» массы при отсутствии изменений общей и жировой массы.

Чтобы оценить, каким образом исходный СТ влияет на эффективность противовоспалительной терапии, все пациенты были разделены на группу достигших ремиссии/низкой активности (DAS28 < 3,2; $n = 18$) и группу с сохраняющейся к 24-й неделе лечения умеренной/высокой активностью (DAS28 $\geq$ 3,2; $n = 19$) (табл. 5).

У больных РА до начала терапии наблюдались корреляции массы жировой ткани и общей массы с СОЭ ($R = 0,44$ и $R = 0,36$ соответственно), уровнем СРБ ($R = 0,34$ и $R = 0,36$ соответственно), ОТ и ИМТ ($R = 0,79$ и $R = 0,86$ соответственно) ($p < 0,01$ во всех случаях).

У пациентов, достигших после 24 недель терапии ремиссии/низкой активности РА, исходные значения ИМТ, массы жировой ткани и общей массы тела были ниже,

чем у пациентов с сохраняющейся, несмотря на лечение, умеренной/высокой активностью заболевания. Исходное относительное содержание тошей массы было выше у пациентов, достигших ремиссии/низкой активности РА к 24-й неделе терапии.

Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с ранним РА после 6 месяцев комбинированной терапии МТ и ГИБП наблюдалось повышение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы «тошей» ткани. Напротив, на фоне монотерапии МТ наблюдался прирост тошей (безжировой) массы при отсутствии изменений общей и жировой массы.

Показано, что у больных РА безжировая масса ниже, а жировая масса – выше, чем у здоровых людей, как у мужчин, так и у женщин [14]. Распространенность патологических изменений СТ, таких как избыточный вес, саркопения и саркопеническое ожирение, значительно выше у пациентов с РА, чем у здоровых людей, и эти изменения наблюдаются уже на ранней стадии заболевания [18, 19].

I.L. Engvall и соавт. [16] наблюдали пациентов с ранним РА ($n = 40$), которым была инициирована терапия МТ (20 мг/нед. в течение 3 месяцев). Далее при отсутствии лечебного эффекта 18 пациентам понадобилось усиление терапии в виде добавления ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО- α) инфликсимаба, вторая группа получала комбинированную терапию БПВП: МТ + сульфасалазин (ССЗ) + гидроксихлорохин (ГХ). Через 24 месяца в группе лечения ГИБП наблюдалось значительное увеличение жировой массы в отличие от пациентов, получавших БПВП, несмотря на сопоставимое снижение активности заболевания. В то же время изменения тошей массы существенно не различались между группами. Авторы делают вывод о том, что, несмотря на сходное снижение активности заболевания у больных РА, применение ингибитора ФНО- α способствовало увеличению массы жира в организме, в отличие от терапии БПВП. Эти данные согласуются с результатами нашей работы.

S.M. Macsoga и соавт. [15] в двух группах больных РА провели исследование по оценке влияния ингибиторов ФНО- α (этанерцепт; $n = 12$) и БПВП (метотрексат; $n = 12$) на СТ у пациентов с ранним РА (длительность заболевания менее 6 мес.). На 24-й неделе терапии существенных изменений параметров СТ у больных РА обнаружено не было.

Таблица 5. Исходные показатели состава тела в зависимости от достигнутой к 24-й неделе активности ревматоидного артрита, Ме [25-й; 75-й процентиля]

Показатели	Ремиссия/низкая активность (n=18)	Умеренная/высокая активность (n=19)
ИМТ, кг/м ²	23,0 [21,6; 25,3]	29,2 [24,3; 34,6]*
Жировая масса, кг	19,4 [15,8; 25,9]	30,3 [21,3; 40,0]*
Жировая масса, %	30,2 [26,0; 36,4]	38,4 [32,3; 43,4]*
Тошная масса, кг	45,2 [38,9; 54,4]	44,5 [38,9; 54,1]
Тошная масса, %	67,1 [60,3; 70,2]	59,2 [53,7; 64,5]*
Общая масса тела, кг	63,6 [57,7; 76,4]	73,0 [59,7; 102,1]*

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; * – различия исходных значений в 1-й и 2-й группах статистически значимы при $p < 0,05$

Аналогичные результаты (отсутствие изменений СТ) были получены при использовании ингибиторов ФНО- α в трех небольших проспективных исследованиях с различными сроками наблюдения (от 12 недель до 2 лет) без контрольных групп [20–22]. В ряде работ отмечено, что проводимая таргетная терапия не улучшала СТ больных РА, хотя влияла на активность заболевания [23, 24].

Напротив, G. Vial и соавт. [25] спустя год после начала терапии ингибиторами ФНО- α обнаружили значительное увеличение параметров мышечной массы и улучшение мышечной функции у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО- α .

В двух открытых проспективных исследованиях проводившееся в течение 1 года лечение ингибитором интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумабом (ТЦЗ) было связано с увеличением мышечной массы, но без изменения жировой массы [26, 27].

Данные о влиянии других ГИБП (абатацепт, ритуксимаб) и ингибиторов Янус-киназ (JAK, Janus kinase) на СТ у пациентов с РА отсутствуют [28].

В нашем исследовании недостаточная эффективность противовоспалительной терапии к 3-му месяцу наблюдения ассоциировалась с высокими исходными значениями ИМТ, тощей и жировой массы, к 6-му месяцу — с высокими исходными значениями ИМТ и жировой массы.

В исследовании A.B. Lemmey и соавт. [29] пациенты с РА, достигшие ремиссии по индексу DAS28 имели несколько лучший СТ (без статистически значимых различий), чем больные с умеренной/высокой активностью, что полностью согласуется с нашими данными.

В работе A. Levitsky и соавт. [30] к 24-му месяцу терапии больные РА без ожирения достигали ремиссии на фоне терапии БПВП (МТ, ССЗ, ГХ) и при назначении комбинации МТ с ингибиторами ФНО- α в 52% и 51% случаев соответственно; пациенты с ожирением по ИМТ — лишь в 15% и 33% случаев соответственно ($p < 0,05$).

В исследованиях S. Juan и соавт. [31] избыточная масса тела приводила к снижению эффективности ингибиторов ФНО- α , но не абатацепта и ТЦЗ, что свидетельствует о необходимости рассмотрения индивидуальной стратегии лечения для пациентов с ожирением и ИВРЗ.

Таким образом, резюмируя полученные нами данные, можно сделать следующие выводы: наше «пилотное» исследование проходило в условиях реальной клинической практики, где выбор ГИБП не был строго регламентирован и осуществлялся лечащими врачами, поэтому полностью экстраполировать полученные данные на всех пациентов с РА и все схемы терапии нельзя.

Возможно, увеличение жировой массы на фоне комбинированной схемы терапии было в наибольшей степени связано с применением ингибиторов ФНО- α , а не абатацепта, так как именно адалимумаб и цертолизумаб пэггол преобладали среди назначенных ГИБП. В исследование были включены пациенты с РА мужского и женского пола, и, возможно, половые различия могли внести коррективы в полученные данные.

С другой стороны, во всех зарубежных работах ожирение как фактор неэффективности противовоспалительной терапии всегда рассматривалось с позиций ИМТ, но не параметров СТ. В данном исследовании впервые показано, что именно жировая масса ответственна за недостижение ремиссии или низкой активности заболевания после 3 и 6 месяцев терапии. Конечно, исходно группы были несопоставимы не только по антропометрическим показателям (ИМТ, ОТ), но и по активности РА.

Известно, что жировая ткань за счет синтеза в ней провоспалительных цитокинов может поддерживать хроническое воспаление. Нами была отмечена прямая корреляция массы жировой ткани и уровня СРБ и СОЭ, а также отмечено, что исходные значения этих показателей были выше в группе пациентов, которым в дальнейшем потребовалось назначение комбинированной терапии. Следует обратить внимание на то, что ожирение само по себе приводит к увеличению СОЭ, и это может влиять на интерпретацию значений индексов активности, включающих этот лабораторный компонент [13].

Полученные предварительные данные по оценке влияния противоревматических препаратов на СТ важны для выбора персонализированной терапии у пациентов с ожирением/избыточным весом и требуют дальнейших исследований на большей выборке больных ИВРЗ и в более однородных группах по полу, активности заболевания и применяемым ГИБП.

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

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Yoshida T, Hashimoto M, Kawahara R, Yamamoto H, Tanaka M, Ito H, et al. Non-obese visceral adiposity is associated with the risk of atherosclerosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2018;38(9):1679–1689. doi: 10.1007/s00296-018-4095-0
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046
- Cui C, Mackey RH, Shaaban CE, Kuller LH, Lopez OL, Sekikawa A. Associations of body composition with incident dementia in older adults: Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Alzheimers Dement*. 2020;16(10):1402–1411. doi: 10.1002/alz.12125
- Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):309–314. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.08.001
- Radkowski MJ, Sławiński P, Targowski T. Osteosarcopenia in rheumatoid arthritis treated with glucocorticosteroids — Essence, significance, consequences. *Reumatologia*. 2020;58:101–106. doi: 10.5114/reum.2020.95363
- Yoshida T, Hashimoto M, Kawahara R, Yamamoto H, Tanaka M, Ito H, et al. Non-obese visceral adiposity is associated with the risk

- of atherosclerosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2018;38(9):1679-1689. doi: 10.1007/s00296-018-4095-0
8. Stanley A, Schuna J, Yang S, Kennedy S, Heo M, Wong M, et al. Distinct phenotypic characteristics of normal-weight adults at risk of developing cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(4):967-978. doi: 10.1093/ajcn/nqaa194
 9. Shetty S, Kapoor N, Thomas N, Paul TV. DXA measured visceral adipose tissue, total fat, anthropometric indices and its association with cardiometabolic risk factors in mother-daughter pairs from India. *J Clin Densitom*. 2021;24(1):146-155. doi: 10.1016/j.jocd.2020.06.001
 10. Chen Y, He D, Yang T, Zhou H, Xiang S, Shen L, et al. Relationship between body composition indicators and risk of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults. *BMC Public Health*. 2020;20(1):452. doi: 10.1186/s12889-020-08552-5
 11. England BR, Baker JF, Sayles H, Michaud K, Caplan L, Davis LA, et al. Body mass index, weight loss, and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):11-18. doi: 10.1002/acr.23258
 12. George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z
 13. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 14. Letarouilly JG, Flipo RM, Cortet B, Tournadre A, Paccou J. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: A narrative literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1-21. doi: 10.1177/1759720X211015006
 15. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1463-1472. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1463
 16. Engvall IL, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: A randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R197. doi: 10.1186/ar3169
 17. Sellen DW. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization Technical Report Series*. 1995;854(1):452. doi: 10.1017/S0021932098261359
 18. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: Association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):807-815. doi: 10.1002/art.23719
 19. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Феклистов АО, Демин НВ, Сорокина АО, Никитинская ОА. Фенотипы состава тела, физическая работоспособность и качество жизни у женщин с ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):654-660. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Feklistov AY, Demin NV, Sorokina AO, Nikitinskaya OA. Phenotypes of body composition, physical performance and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022;94(5):654-660 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201494
 20. Toussiot E, Mourot L, Dehecq B, Wendling D, Grandclément É, Dumoulin G; CBT-506. TNF α blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: A 2-year prospective study. *Eur J Nutr*. 2014;53(3):951-961. doi: 10.1007/s00394-013-0599-2
 21. Serelis J, Kontogianni MD, Katsiogiannis S, Bletsas M, Tektonidou MG, Skopouli FN. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(6):795-797. doi: 10.1007/s10067-008-0855-7
 22. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KM, Koutedakis Y, Nevill AM, Panoulas VF, et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: Effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1824-1827. doi: 10.1093/rheumatology/kem291
 23. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1250-1258. doi: 10.1093/rheumatology/ker004
 24. Dessein PH, Solomon A, Hollan I. Metabolic abnormalities in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:901-915. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.001
 25. Vial G, Lambert C, Pereira B, Couderc M, Malochet-Guina-mand S, Mathieu S, et al. The effect of TNF and non-TNF-targeted biologics on body composition in rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2021;10(3):487. doi: 10.3390/jcm10030487
 26. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639-646. doi: 10.1002/jcsm.12189
 27. Toussiot E, Marotte H, Mulleman D, Cormier G, Courty F, Gaudin P, et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: A 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):224. doi: 10.1186/s13075-020-02297-7
 28. Chikugo M, Sebe M, Tsutsumi R, Iuchi M, Kishi J, Kuroda M, et al. Effect of Janus kinase inhibition by tofacitinib on body composition and glucose metabolism. *J Med Invest*. 2018;65(3.4):166-170. doi: 10.2152/jmi.65.166
 29. Lemmey AB, Wilkinson TJ, Clayton RJ, Sheikh F, Whale J, Jones HS, et al. Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1736-1745. doi: 10.1093/rheumatology/kew243
 30. Levitsky A, Brismar K, Hafström I, Hambardzumyan K, Lourdu-doss C, van Vollenhoven RF, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: Results from the SWEFOT trial. *RMD Open*. 2017;3(2):e000458. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000458
 31. Juan S, Jiabi Z. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):173-183. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.007

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

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

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

Демин Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

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

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

Состояние аппендикулярной мышечной массы у женщин с ревматоидным артритом: фокус на иммунологические маркеры

О.В. Добровольская, Н.В. Демин, А.Ю. Феклистов, М.Е. Диатроптов,
Е.Ю. Самаркина, Н.В. Торопцова

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

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

Контакты: Ольга
Добровольская
olgavdobr@mail.ru
Contacts: Olga
Dobrovolskaya
olgavdobr@mail.ru

Поступила 18.04.2024
Принята 17.09.2024

Цель исследования — определить связь между аппендикулярной мышечной массой (АММ) и иммунологическими маркерами сыворотки крови у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. У 200 женщин с РА (медиана возраста — 60,0 [52,5; 65,5] лет) проводилось определение АММ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для выявления наличия саркопенического фенотипа (СПФ); также выполнено определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду. У 87 пациенток исследовали уровни сывороточного миостатина, фоллистатина, интерлейкина 6 (ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), фактора некроза опухоли SF12 (superfamily member 12).

Результаты. Пациентки, имевшие и не имевшие СПФ, различались по уровню СРБ (медиана — 8,6 [1,3; 22,2] и 5,6 [1,2; 17,4] мг/л соответственно; $p=0,041$) и лептина (медиана — 3,8 [2,4; 5,7] и 5,4 [3,8; 6,9] нг/мл соответственно; $p=0,030$). АММ коррелировала с уровнем СРБ, фоллистатина и лептина. В линейном многофакторном регрессионном анализе выявлена взаимосвязь между мышечной массой и фоллистатином ($\beta=-0,35$; $p=0,007$), ИФР-1 ($\beta=-0,38$; $p=0,002$), лептином ($\beta=0,36$; $p=0,004$) и ФРФ23 ($\beta=0,33$; $p=0,008$).

Заключение. Проведенное исследование показало, что у больных РА состояние мышечной массы связано с уровнем фоллистатина, ИФР-1, лептина и ФРФ23.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, саркопения, цитокины, адипокины, миокины, фоллистатин, лептин, фактор роста фибробластов 23

Для цитирования: Добровольская ОВ, Демин НВ, Феклистов АЮ, М.Е. Диатроптов МЕ, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Состояние аппендикулярной мышечной массы у женщин с ревматоидным артритом: фокус на иммунологические маркеры. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):529–534.

APPENDICULAR LEAN MASS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: FOCUS ON IMMUNOLOGICAL MARKERS

Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Alexey Yu. Feklistov, Mikhail E. Diatroptov,
Elena Yu. Samarkina, Natalia V. Toroptsova

Aim — to evaluate the association among appendicular lean mass and immunological markers of blood serum in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 200 women with RA (median age — 60.0 [52.5; 65.5] years) were enrolled in the study. Using dual-energy X-ray absorptiometry appendicular lean mass (ALM) was measured to determine the sarcopenic phenotype of body composition. The assessment of C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor, and antibodies to cyclic citrullinated peptide was also performed. The levels of serum myostatin, follistatin, interleukin 6 (IL-6), IL-6 receptors, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), adiponectin, leptin, fibroblast growth factor 23 (FGF23), tumor necrosis factor SF12 (superfamily member 12) were studied in 87 patients.

Results. According to the presence of the sarcopenic phenotype the patients differed in the levels of CRP (8.6 [1.3; 22.2] and 5.6 [1.2; 17.4] mg/l, respectively; $p=0.041$) and leptin (3.8 [2.4; 5.7] and 5.4 [3.8; 6.9] ng/ml, respectively; $p=0.030$). ALM correlated with the levels of CRP, follistatin and leptin. Linear multivariate regression analysis revealed the association between ALM index and follistatin ($\beta=-0.35$; $p=0.007$), IGF1 ($\beta=-0.38$; $p=0.002$), leptin ($\beta=0.36$; $p=0.004$) and FGF23 ($\beta=0.33$; $p=0.008$).

Conclusion. The study showed that there is an association between the lean mass and the level of follistatin, IGF-1, leptin and FGF23 in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, sarcopenia, cytokines, adipokines, myokines, follistatin, leptin, fibroblast growth factor 23

For citation: Dobrovolskaya OV, Demin NV, Feklistov AYU, Diatroptov ME, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Appendicular lean mass in women with rheumatoid arthritis: Focus on immunological markers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):529–534 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-529-534

Саркопения (СП) — состояние, характеризующееся сниженной мышечной силой и уменьшением мышечной массы, которое первоначально рассматривалось как возраст-зависимое заболевание [1]. Затем появилась точка зрения о возможности развития СП в более молодом возрасте на фоне различ-

ных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалительным процессом, в том числе у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Углубление знаний о различных звеньях патогенеза РА привело исследователей к изучению связи СП с различными биомаркерами. Понятие «биомаркер» определяет-

ся как характеристика, которая измеряется объективными методами и оценивается как индикатор нормальных или патологических биологических процессов либо ответа на терапевтическое вмешательство [2]. Биомаркеры часто служат для мониторинга неблагоприятных реакций на лекарственные препараты, а в случае доказанной связи с неблагоприятными последствиями или осложнениями заболевания они используются для различных прогностических моделей.

Биомаркеры, связанные с СП, условно можно разделить на две группы: маркеры, оценивающие скелетно-мышечный статус, являющиеся высокоспецифичными для мышечной ткани, и маркеры, связанные с метаболическими и эндокринными нарушениями, включая хроническое воспаление низкого уровня [3].

В настоящее время внимание исследователей привлекает действие различных цитокинов, продуцируемых остеобластами, хондроцитами и адипоцитами. Эти клетки происходят от общих мезенхимальных стволовых клеток-предшественниц, и с этим связывают общность регуляторных факторов, перекрестно влияющих на костную, мышечную и хрящевую ткань [4].

Важность изучения биологических эффектов различных цитокинов иллюстрируют данные, демонстрирующие их статистически значимую связь не только с хроническим воспалением, но и с более высоким уровнем общей смертности [5]. В то же время результаты исследований взаимосвязи гуморальных биомаркеров с различными клетками и тканями, образующими органы опорно-двигательного аппарата, достаточно противоречивы, а данные оригинальных исследований отечественных ученых весьма немногочисленны.

Настоящее исследование было предпринято с целью определения связи между аппендикулярной мышечной массой (АММ) и иммунологическими маркерами сыроворотки крови у женщин с ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование включены 200 женщин в возрасте 40–75 лет с диагнозом РА, подтвержденным на основании критериев Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Все пациентки подписали информированное согласие. Критериями невключения являлись асептические некрозы, наличие эндопротезов и металлоконструкций, искажающих результаты определения композиционного состава тела, сопутствующие заболевания с известным потенциальным отрицательным миотропным влиянием (сахарный диабет, нейрогенно обусловленные миопатии). Работа проведена в рамках фундаментальной научной темы, получившей одобрение локального этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Инструментальная оценка мышечной массы проводилась при сканировании по программе «Все тело» с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual X-ray absorptiometry; аппарат Lunar Prodigy GE, США). Оценивали АММ – суммарную мышечную массу верхних и нижних конечностей, на основании которой рассчитывали аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) по формуле: $АМИ = \frac{АММ}{\text{рост}}$ (кг/м²).

Пациентки были отнесены к саркопеническому фенотипу (СПФ) при АММ < 15 кг и/или АМИ < 5,5 кг/м².

Содержание С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялось у 200 пациентов с РА методами, используемыми в рутинной клинической практике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Исследование концентрации цитокинов проведено у 87 пациенток. Уровень сывороточных цитокинов (миостатина, фоллистатина, интерлейкина 6 (ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов Immunodiagnostik AG (Германия), R&D Systems (США), Invitrogen (Австрия) и Bender MedSystems (Австрия) соответственно. Для определения концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), фактора некроза опухоли SF12 (ФНО-SF12) использовались коммерческие наборы Cloud-Clone Corp. (США).

Обработка данных проведена с помощью программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Большинство количественных данных не соответствовали нормальному распределению в соответствии с критерием Шапиро – Уилка, поэтому результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]). С использованием метода межквартильных расстояний были выделены экстремальные значения изучаемых параметров и исключены из дальнейшего анализа. Сравнительный и корреляционный анализы проводили с использованием U-теста Манна – Уитни и метода Спирмена (r – коэффициент корреляции) соответственно. Для выявления ассоциаций между исследуемыми параметрами использовали линейный регрессионный анализ. Показателем статистической значимости различий являлось значение $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Пациенты, которым проводилось исследование цитокинов, были сопоставимы со всей когортой по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), продолжительности постменопаузы, потреблению кальция, а также длительности и активности РА, длительности приема и средней дозе глюкокортикоидов (ГК) (табл. 1).

СПФ выявлен у 28,0% женщин с РА. Больные, имеющие и не имеющие СПФ, не различались по возрасту, длительности постменопаузы, продолжительности РА и приема ГК, их средней дозе в предыдущем году ($p > 0,05$). Пациентки с СПФ отличались меньшим ИМТ, чем женщины без СПФ (медиана – 23,0 [20,6; 25,2] и 27,4 [24,6; 31,4] кг/м² соответственно; $p < 0,001$).

У пациенток с СПФ уровень СРБ и лептина статистически значимо отличался от такового у больных без СПФ. Другие биомаркеры у пациенток, имеющих и не имеющих СПФ, существенно не различались (табл. 2).

Установлены обратные корреляционные связи значений АММ с уровнем СРБ, фоллистатина и адипонектина, прямая корреляция отмечена с содержанием лептина ($p < 0,05$). Аналогичные по направленности корреляции АМИ выявлены только с уровнем фоллистатина и лептина (табл. 3).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных женщин с ревматоидным артритом

Показатели	N=200	N=87	p
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [52,5; 65,5]	58,0 [52,0; 64,0]	>0,05
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,0 [23,4; 29,4]	25,1 [22,8; 27,8]	>0,05
Количество женщин в постменопаузе, n (%)	173 (86,5)	73 (83,9)	>0,05
Длительность постменопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,5 [6,0; 17,0]	10,5 [5,5; 17,5]	>0,05
Потребление кальция с пищей (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	611,5 [454,0; 842,0]	608,0 [474,5; 876,5]	>0,05
Длительность РА (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [4,0; 13,0]	9,0 [4,0; 16,0]	>0,05
РФ+, n (%)	165 (82,5)	69 (79,3)	>0,05
АЦЦП+, n (%)	157 (78,5)	71 (81,6)	>0,05
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,18 [4,43; 5,89]	5,20 [4,58; 5,94]	>0,05
Рентгенологическая стадия, n (%)			
1	7 (3,5)	5 (5,7)	>0,05
2	113 (56,5)	46 (52,9)	
3	80 (40,0)	36 (41,4)	
ФК, n (%)			
1	10 (5,0)	4 (4,6)	>0,05
2	161 (80,5)	68 (78,2)	
3	29 (14,5)	15 (17,2)	
Прием ГК, n (%)	108 (54,0)	44 (50,6)	>0,05
Длительность приема ГК (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [1,5; 9,0]	6,0 [2,3; 11,0]	>0,05
Доза ГК за предыдущий год (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,5; 8,75]	5,0 [1,25; 10,0]	>0,05
Базисные противовоспалительные препараты, n (%)	132 (66,0)	56 (64,4)	>0,05
ГИБП, n (%)	55 (27,5)	21 (24,1)	
СПФ, n (%)	56 (28,0)	30 (34,5)	>0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; ФК – функциональный класс; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; СПФ – саркопенический фенотип

Таблица 2. Иммунологические маркеры ревматоидного артрита и цитокины при наличии и отсутствии саркопенического фенотипа, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	СПФ+	СПФ–	p
	n=56	n=144	
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,6 [1,3; 22,2]	5,6 [1,2; 17,4]	0,041
РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,2 [15,6; 256,0]	67,3 [17,1; 191,0]	0,553
АЦЦП (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	132,1 [6,8; 221,9]	90,9 [14,3; 268,8]	0,580
	n=30	n=57	
ИЛ-6 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,6 [0,1; 6,3]	4,9 [0,1; 29,4]	0,134
Рецепторы к ИЛ-6 (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	400,0 [200,0; 500,0]	300,0 [225,0; 475,0]	0,513
Миостатин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,0 [9,0; 56,0]	51,0 [15,0; 87,0]	0,167
Фоллистатин (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	833,2 [627,9; 948,3]	656,3 [498,8; 986,9]	0,137
ИФР-1 (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	180,0 [20,0; 290,0]	40,0 [20,0; 110,0]	0,120
Адипонектин (мкг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,0; 7,1]	5,0 [3,8; 6,3]	0,134
Лептин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [2,4; 5,7]	5,4 [3,8; 6,9]	0,030
ФРФ23 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,01 [0,01; 0,06]	0,02 [0,001; 0,28]	0,647
ФНО-SF12 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	73,0 [66,0; 119,0]	71,8 [47,5; 145,0]	0,441

Примечание: СПФ – саркопенический фенотип; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ФНО – фактор некроза опухоли

Таблица 3. Корреляционный анализ иммунологических маркеров и цитокинов с показателями состояния мышечной ткани, r (p)

Показатели	АММ	АМИ
СРБ	-0,20 (0,047)	-0,11 (0,142)
РФ	0,02 (0,808)	0,01 (0,940)
АЦЦП	0,01 (0,892)	0,03 (0,716)
ИЛ-6	0,08 (0,518)	0,04 (0,747)
Рецепторы к ИЛ-6	0,01 (0,977)	0,05 (0,692)
Миостатин	0,03 (0,793)	0,10 (0,431)
Фоллистатин	-0,34 (0,001)	-0,38 (0,001)
ИФР-1	-0,16 (0,161)	-0,19 (0,093)
Адипонектин	-0,21 (0,055)	-0,12 (0,273)
Лептин	0,30 (0,007)	0,34 (0,002)
ФРФ23	0,12 (0,270)	0,16 (0,150)
ФНО-SF12	-0,10 (0,381)	-0,01 (0,965)

Примечание: АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ФНО – фактор некроза опухоли

В однофакторном регрессионном анализе была выявлена корреляция показателей состояния мышечной массы (АММ и АМИ) с уровнем ИЛ-6, фоллистатина, ИФР-1, адипонектина, лептина и ФРФ23 ($p < 0,05$); статистическая значимость установленных связей не менялась при включении в качестве кофакторов возраста, продолжительности постменопаузы и длительности РА. В многофакторный анализ включен АМИ в качестве зависимого параметра мышечной массы, при этом подтверждена негативная взаимосвязь АМИ с уровнем фоллистатина и ИФР-1, а также позитивная – с содержанием лептина (табл. 4).

Таблица 4. Связь цитокинов с мышечной массой (многофакторный линейный регрессионный анализ)

Зависимая переменная	Независимые переменные	Стандартизированный коэффициент β	p
АМИ	ИЛ-6	0,21	0,076
	Фоллистатин	-0,35	0,007
	ИФР-1	-0,38	0,002
	Адипонектин	0,16	0,169
	Лептин	0,36	0,004
	ФРФ23	0,33	0,008

Результаты множественной регрессии: $R=0,62$; $R^2=0,38$; $R^2_{\text{корр.}}=0,31$; $F=5,46$; $p < 0,001$, стандартная ошибка оценки 0,820.

Примечание: АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23

Анализ остатков свидетельствовал о хорошем качестве результатов регрессии (показатель Дарбина – Уотсона составил 2,058).

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждаются вопросы о возможности использования маркеров воспаления и цитокинов в прогностических алгоритмах, в том числе для прогноза СП при различных заболеваниях. Для созда-

ния таких моделей необходимы обширные массивы данных, полученные в однородных выборках. Наиболее часто при изучении уровня цитокинов проводится дифференцировка по полу и возрасту. Представленное нами исследование выполнено в группе женщин с РА в возрасте от 40 до 75 лет.

При исследовании рутинных маркеров воспаления и собственно РА (СРБ, РФ, АЦЦП) у больных, имеющих и не имеющих СПФ, в обследованной нами группе различия выявлены только по концентрации СРБ, которая была статистически значимо выше у пациенток с низкой мышечной массой, что подтвердилось в корреляционном анализе, где установлена обратная связь уровня СРБ с АММ. В работах других авторов также отмечено более высокое содержание СРБ у больных РА с СП, а частота позитивности по РФ и АЦЦП не отличалась от таковой у больных РА с нормальной мышечной массой [6, 7]. В то же время R. Dietzel и соавт. [8] не обнаружили различий по уровню СРБ у пациентов с РА, имеющих и не имеющих СП. Однако в этом исследовании пациенты с СП составили всего 4% от общей выборки, в которую вошло почти 300 человек. Связь снижения мышечной массы с воспалением, оцениваемым по уровню СРБ, отмечена и при других нозологиях. Например, у женщин, перенесших рак молочной железы, АМИ снижался по мере повышения концентрации СРБ [9]. В некоторых работах выявлена также связь первичной СП с более высоким уровнем СРБ [10–12].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что миостатин, являясь членом семейства трансформирующего фактора роста β , действует как негативный регулятор массы скелетных мышц, а фоллистатин, представляющий собой миостатин-связывающий белок, может ингибировать активность миостатина и способствовать росту мышц [13]. В нашей работе мы получили несколько неожиданные результаты: у пациенток с СПФ уровень сывороточного миостатина был меньше, а фоллистатина – больше, чем у женщин без СПФ, хотя различия не достигали статистической значимости. В то же время уровень фоллистатина продемонстрировал обратную корреляцию с параметрами мышечной массы ($p < 0,05$), а также независимую негативную корреляцию с АМИ в регрессионной модели ($p < 0,05$).

В работе Н.Р. Bergen 3rd и соавт. [14] показано, что пациенты старше 65 лет с СП имели статистически значимо более низкий уровень миостатина, чем лица того же возраста, но без СП. В то же время уровень миостатина не различался между людьми до 40 лет и пожилыми лицами с СП. В исследовании, проведенном во Франции, целью которого было определение взаимосвязи между ожирением, миокинами и костным обменом, установлена однонаправленная корреляция содержания миостатина и фоллистатина с мышечной массой у женщин [15]. В консенсусе экспертной группы, посвященном биомаркерам, которые должны оцениваться при клинических исследованиях лекарственных препаратов для улучшения состояния мышечной ткани, неоднократно подчеркивалось, что результаты изучения различных биомаркеров, связанных с СП, весьма противоречивы. Например, отмечено, что уровень сывороточного миостатина нарастает при увеличении мышечной массы, однако это положение подкреплено только исследованиями у пациентов с хронической болезнью почек [3]. Основанные на методе ИФА подходы к оценке концентрации циркулирующего миостатина дают весьма нестабильные результаты, что связано со сложностями

его определения в клинических образцах, в том числе не всегда полностью учитывалась гомология между мио-статинами и другими членами семейства трансформирующего фактора роста β [16, 17].

Одним из наиболее интересных цитокинов с точки зрения терапевтического применения является ИФР-1. Интерес к этому биомаркеру объясняется тем, что он существует в виде лекарственных форм и проходит изучение по применению при СП. Но наряду с подтверждением его роли в увеличении мышечной массы [18] имеются данные об отсутствии связи между ИФР-1 и СП у пожилых женщин, в отличие от мужчин [19]. Кроме того, показано увеличение концентрации ИФР-1 на фоне физических нагрузок [20], недостаток которых у пациентов с РА может объяснять недостаточный уровень ИФР-1 в сыворотке крови.

В сравнительном анализе изучавшихся адипокинов между группами пациенток с СПФ и с нормальной мышечной массой статистически значимые различия выявлены по содержанию лептина, которое было меньше у женщин с СПФ; установлена также его прямая корреляция с АММ и АМИ и независимая взаимосвязь с АМИ в регрессионном анализе ($p < 0,05$). В свою очередь уровень адипонектина у пациенток с СПФ был больше, чем у женщин без СПФ, но различия не достигали статистической значимости. В корреляционном анализе установлена обратная связь между адипонектином и АММ, однако в регрессионной модели независимое влияние адипонектина на мышечную массу не было выявлено. Результаты исследований связи сывороточных адипокинов и мышечной массы неоднозначны. Например, японские авторы изучали эту связь с помощью компьютерной томографии. Оказалось, что в обследованной когорте лиц со средним возрастом 69 лет уровень лептина статистически значимо обратно коррелировал с площадью поперечного сечения мышц середины бедра, а адипонектин никак не был связан с этим параметром [21]. R.G. Memelink и соавт. [22] оценивали связь показателей СТ с лептином, адипонектином и некоторыми ИЛ в динамике на фоне приема протеинового напитка. Авторы не выявили связи изменений мышечной массы ни с одним из биомаркеров. L.A.C. Teixeira и соавт. [23] показали, что у пожилых женщин с СП был статистически значимо более высокий уровень адипонектина по сравнению с лицами без СП, а содержание лептина в этой выборке при наличии и отсутствии СП не различалось. В работе J.F. Baker и соавт. [24] у пациентов с РА с низкой мышечной массой были независимо связаны более высокие уровни как адипонектина, так и лептина. В консенсусе по биомаркерам говорится о повышении уровня как адипонектина, так и лептина при СП. Однако подчеркивалось, что данные относительно обратной связи адипонектина с АММ противоречивы, а лептин

в очень большой степени связан с ожирением и его выраженностью, что также не позволяет делать однозначных выводов [3].

ФРФ23 относится к факторам костного происхождения (остеокинам), выделяемым остеобластами и остеоцитами. В регрессионной модели, полученной нами, ФРФ23 продемонстрировал независимую прямую ассоциацию с АМИ. В исследовании *in vivo* была обнаружена ранняя активация ФРФ23 в скелетных мышцах на мышинной модели бокового амиотрофического склероза SOD1 G93A, однако увеличение уровня циркулирующего ФРФ23 наблюдалось только на поздних стадиях заболевания [25]. В то же время была обнаружена прямая связь содержания сывороточного ФРФ23 с мышечной массой у пациентов, находящихся на гемодиализе [26]. K.G. Avin и соавт. [27] в эксперименте *in vitro* показали, что ФРФ23 не влияет на пролиферацию или дифференцировку миобластов, а также на мышечную функцию *in vivo*. В целом можно сделать выводы о необходимости исследований по определению влияния тканевого и сывороточного ФРФ23 на мышцы при различных заболеваниях.

Заключение

Таким образом, проведенное изучение ряда цитокинов и рутинных иммунологических маркеров показало, что величина мышечной массы независимо от возраста, продолжительности постменопаузы и длительности РА была связана с уровнем фоллистатина, ИФР-1, ФРФ23 и лептина. Полученные результаты требуют продолжения исследования для подтверждения установленных взаимосвязей.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)», регистрационный номер 1021051403074-2.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231-1233. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
3. Ladang A, Beaudart C, Reginster JY, Al-Daghri N, Bruyère O, Burlet N, et al. Biochemical markers of musculoskeletal health and aging to be assessed in clinical trials of drugs aiming

at the treatment of sarcopenia: Consensus paper from an Expert Group Meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), under the Auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcif Tissue Int.* 2023;112:197-217. doi: 10.1007/s00223-022-01054-z

4. Ko DS, Kim YH, Goh TS, Lee JS. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *World J Clin Cases*. 2020;8(11):2102-2110. doi: 10.12998/wjcc.v8.i11.2102
5. Baker JF, England BR, George MD, Wysham K, Johnson T, Kunkel G, et al. Elevations in adipocytokines and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):4924-4934. doi: 10.1093/rheumatology/keac191
6. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hasouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):1015-1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x
7. Müller R, Kull M, Pölluste K, Valner A, Lember M, Kallikorm R. Factors associated with low lean mass in early rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):730. doi: 10.3390/medicina55110730
8. Dietzel R, Wiegmann S, Borucki D, Detzer C, Zeiner KN, Schaumburg D, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWG-SOP2 and the FNIH definition. *RMD Open*. 2022;8(2):e002600. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002600
9. Navarro-Ibarra MJ, Saucedo-Tamayo MDS, Alemán-Mateo H, Parra-Sánchez H, Othón-Ontiveros P, Hernández J, et al. Association between interleukin 6 and C-reactive protein serum levels and body composition compartments and components in breast cancer survivors. *Biol Res Nurs*. 2024;26(2):231-239. doi: 10.1177/10998004231207022
10. Wu X, Li X, Xu M, Zhang Z, He L, Li Y. Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247617. doi: 10.1371/journal.pone.0247617
11. Morawin B, Tylutka A, Bielewicz F, Zembron-Lacny A. Diagnostics of inflammaging in relation to sarcopenia. *Front Public Health*. 2023;11:1162385. doi: 10.3389/fpubh.2023.1162385
12. Сафонова ЮА. Серологические маркеры саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше. *Клиницист*. 2023;17(4):19-26. [Safonova YuA. Serological markers of sarcopenia in ages 65 and over. *The Clinician*. 2023;17(4):19-26 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2023-17-4-K687
13. Lee SJ, Lee YS, Zimmers TA, Soleimani A, Matzuk MM, Tsuchida K, et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol*. 2010;24(10):1998-2008. doi: 10.1210/me.2010-0127
14. Bergen HR 3rd, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, Singh RJ, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: Insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle*. 2015;5:21. doi: 10.1186/s13395-015-0047-5
15. Maïmoun L, Mura T, Attalin V, Dupuy AM, Cristol JP, Avignon A, et al. Modification of muscle-related hormones in women with obesity: Potential impact on bone metabolism. *J Clin Med*. 2020;9(4):1150. doi: 10.3390/jcm9041150
16. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: Opportunities and challenges – A mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):289-293. doi: 10.1159/000356740
17. Nakashima M, Toyono T, Akamine A, Joyner A. Expression of growth/differentiation factor 11, a new member of the BMP/TGFbeta superfamily during mouse embryogenesis. *Mech Dev*. 1999;80(2):185-189. doi: 10.1016/s0925-4773(98)00205-6
18. Baker JF, Von Feldt JM, Mostoufi-Moab S, Kim W, Taratuta E, Leonard MB. Insulin-like growth factor 1 and adiponectin and associations with muscle deficits, disease characteristics, and treatments in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2038-2045. doi: 10.3899/jrheum.150280
19. Jiang JJ, Chen SM, Chen J, Wu L, Ye JT, Zhang Q. Serum IGF-1 levels are associated with sarcopenia in elderly men but not in elderly women. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(10):2465-2471. doi: 10.1007/s40520-022-02180-2
20. Chen HT, Chung YC, Chen YJ, Ho SY, Wu HJ. Effects of different types of exercise on body composition, muscle strength, and IGF-1 in the elderly with sarcopenic obesity. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):827-832. doi: 10.1111/jgs.14722
21. Tabara Y, Okada Y, Ochi M, Ohyagi Y, Igase M. Associations between adiponectin and leptin levels and skeletal muscle mass and myosteatosis in older adults: The Shimanami Health Promoting Program Study. *Geriatr Gerontol Int*. 2023;(23):444-449. doi: 10.1111/ggi.14582
22. Memelink RG, Njemini R, de Bos Kuil MJ, Wopereis S, de Vogel-van den Bosch J, Schoufour JD, et al. The effect of a combined lifestyle intervention with and without protein drink on inflammation in older adults with obesity and type 2 diabetes. *Exp Gerontol*. 2024;(190):112410. doi: 10.1016/j.exger.2024.112410
23. Teixeira LAC, Dos Santos JM, Parentoni AN, Lima LP, Duarte TC, Brant FP, et al. Adiponectin is a contributing factor of low appendicular lean mass in older community-dwelling women: A cross-sectional study. *J Clin Med*. 2022;11(23):7175. doi: 10.3390/jcm11237175
24. Baker JF, Katz P, Weber DR, Gould P, George MD, Long J, et al. Adipocytokines and associations with abnormal body composition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):616-624. doi: 10.1002/acr.24790
25. Si Y, Kazamel M, Benatar M, Wu J, Kwon Y, Kwan T, et al. FGF23, a novel muscle biomarker detected in the early stages of ALS. *Sci Rep*. 2021;11(1):12062. doi: 10.1038/s41598-021-91496-6
26. Fukasawa H, Ishigaki S, Kinoshita-Katahashi N, Niwa H, Yasuda H, Kumagai H, et al. Plasma levels of fibroblast growth factor-23 are associated with muscle mass in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(12):784-790. doi: 10.1111/nep.12333
27. Avin KG, Vallejo JA, Chen NX, Wang K, Touchberry CD, Brotto M, et al. Fibroblast growth factor 23 does not directly influence skeletal muscle cell proliferation and differentiation or *ex vivo* muscle contractility. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;315(4):E594-E604. doi: 10.1152/ajpendo.00343.2017

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

Демин Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

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

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

Самаркина Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

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

Центральная сенситизация снижает удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом. Данные проспективного исследования

А.С. Потапова¹, А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Полищук¹, П.А. Шолкина¹, Е.С. Филатова¹, В.Н. Амирджанова¹, А.М. Лиля^{1,2}

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

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

Контакты: Потапова Алена Сергеевна,
dr.aspotapova@mail.ru
Contacts: Alena Potapova,
dr.aspotapova@mail.ru

Поступила 12.02.2024
Принята 17.09.2024

Центральная сенситизация (ЦС) — патофизиологический феномен, играющий принципиальную роль в развитии хронической боли и фибромиалгии. Наличие ЦС может существенно ухудшать состояние больных ревматоидным артритом (РА) и снижать ответ на противоревматическую терапию.

Цель исследования — оценить влияние центральной сенситизации на удовлетворенность своим состоянием у пациентов с ревматоидным артритом.

Материал и методы. Исследуемую группу составил 521 пациент, наблюдавшийся в клинике ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в 2021–2022 гг. с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций / Американской коллегии ревматологов (ACR/EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. В этой группе было 82,3% женщин; средний возраст составлял 52,0±14,3 года; отмечалась умеренная или высокая активность заболевания (оценка по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка) — в среднем 4,7±1,0). В ходе госпитализации всем пациентам проводилась коррекция индивидуальной терапевтической схемы. На момент выписки терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и ингибиторами янус-киназы (иЯК) была продолжена, назначена или изменена у 364 (69,8%) пациентов. Наличие ЦС определялось по опросникам CSI (Central Sensitisation Inventory) и PainDETECT. Удовлетворенность своим состоянием оценивалась в ходе телефонного опроса по индексу PASS (Patient Acceptable Symptom State) через 6 мес. после выписки из стационара.

Результаты. Признаки ЦС по опроснику CSI (≥40 баллов) были отмечены у 56,0%, по опроснику PainDETECT (>18 баллов) — у 22,5% пациентов. Телефонный опрос через 6 мес. удалось провести у 473 (90,8%) пациентов. Приемлемым свое состояние (PASS «+») считали 52,0% опрошенных. PASS «+» статистически значимо чаще отмечался у пациентов, получавших ГИБП или иЯК, в сравнении с получавшими только синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП): 65,0% и 33,6% соответственно ($p<0,001$). Индекс PASS «+» был отмечен у 41,7% пациентов с признаками ЦС и у 65,0% без признаков ЦС по CSI ($p<0,001$), у 40,6% с признаками ЦС и у 55,6% без признаков ЦС по PainDETECT ($p<0,001$). Статистически значимо более низкая частота PASS «+» наблюдалась у пациентов с ЦС как на фоне приема ГИБП или иЯК, так и на фоне приема только сБПВП.

Заключение. ЦС снижает удовлетворенность пациентов с РА своим состоянием на фоне активной противоревматической терапии, включая ГИБП или иЯК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, удовлетворенность, PASS, центральная сенситизация, CSI, PainDETECT, ГИБП, ингибиторы ЯК, БПВП

Для цитирования: Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Шолкина ПА, Филатова ЕС, Амирджанова ВН, Лиля АМ. Центральная сенситизация снижает удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом. Данные проспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):535–541.

CENTRAL SENSITIZATION REDUCES THE SATISFACTION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. THE DATA OF PROSPECTIVE STUDY

Alena S. Potapova¹, Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Polishchuk¹, Ekaterina S. Filatova¹, Polina A. Sholkina¹, Vera N. Amirjanova¹, Alexander M. Lila^{1,2}

Central sensitization (CS) is a pathophysiological phenomenon that plays a fundamental role in the development of chronic pain and fibromyalgia. The presence of CS can significantly worsen the condition of patients with rheumatoid arthritis (RA) and reduce the response to antirheumatic therapy.

The aim of the study — to evaluate the effect of central sensitization on satisfaction in patients with rheumatoid arthritis.

Material and methods. The study group consisted of 521 patients with a reliable diagnosis of RA (ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 criteria), 82.3% of women, 52.0±14.3 years old, with moderate and high disease activity (DAS28-CRP (Disease Activity Score with C-reactive protein) — 4.7±1.0), observed at the clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2021–2022. During hospitalization, all patients underwent correction of the individual therapeutic regimen. At the time of discharge, therapy with genetically engineered biologic DMARDs or Janus kinase inhibitors (JAKi) was continued, induced or modified in 364 patients (69.8%). The presence of a CS was determined by the CSI (Central Sensitisation Inventory) and painDETECT questionnaires. Satisfaction with their condition was assessed during a telephone survey using the PASS index (patient acceptable symptom state) 6 months after discharge from the hospital.

Results. Signs of CS according to the CSI questionnaire (≥40 points) were noted in 56.0%, according to the pain-DETECT questionnaire (>18 points) — in 22.5% of patients. A telephone survey was conducted after 6 months in 473 patients (90.8%). 52.0% of respondents considered their condition acceptable (PASS “+”). PASS “+” was significantly more common in patients receiving biologic DMARDs or JAKi, compared with those receiving only

synthetic (s) DMARDs: 65.0% and 33.6% ($p < 0.001$). In patients with signs of CS according to CSI, the PASS index “+” was noted in 41.7%, without signs of CS in 65.0% ($p < 0.001$), with signs of CS according to painDETECT, the PASS index “+” was noted in 40.6%, without signs of CS in 55.6% ($p < 0.001$). A significantly lower frequency of PASS “+” was observed in patients with CS both on the background of taking biologic DMARDs or JAKi, and on the background of taking only sDMARDs.

Conclusion. CS reduces satisfaction of patients with RA against the background of active therapy, including biologic DMARDs or JAKi.

Key words: rheumatoid arthritis, satisfaction, PASS, central sensitization, CSI, painDETECT, biologic DMARDs, JAK inhibitors, DMARDs

For citation: Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, Sholkina PA, Amirjanova VN, Lila AM. Central sensitization reduces the satisfaction of patients with rheumatoid arthritis. The data of prospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):535–541 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-535-541

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное аутоиммунное воспалительное заболевание костно-мышечной системы, которое характеризуется деструктивным полиартритом, хронической болью, прогрессирующим нарушением функции и рядом угрожающих жизни системных проявлений. Патогенетическая терапия РА направлена на подавление иммунного воспаления и включает использование синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) — прежде всего, метотрексата и лефлуномида, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов янус-киназы (иJAK). В соответствии с общепризнанной концепцией лечения до достижения цели (T2T, Treat-to-Target), терапия должна быть направлена на максимально полное устранение основных проявлений болезни, что позволяет достичь ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) [1–3].

Однако применение классических комбинаций сБПВП с ГИБП или сБПВП с иJAK не всегда приводит к терапевтическому успеху. Хороший ответ на терапию отмечается примерно у 50% больных; при этом у многих пациентов сохраняются те или иные жалобы, что существенно снижает качество жизни. В ряде случаев (от 10 до 20%) ремиссии/НВА не удается достичь даже при многократных изменениях терапевтической программы, в т. ч. ряда последовательных переключений ГИБП с разным механизмом действия и иJAK, что позволяет говорить о проблеме трудного для лечения (D2T, Difficult-to-Treat) РА [4–6].

Поиск причин, снижающих эффективность патогенетической терапии РА рассматривается в последние годы как одна из центральных задач современной ревматологии. К основным факторам, определяющим недостаточный ответ на терапию, относят особенности аутоиммунного процесса, выраженные структурные и функциональные изменения, а также искаженное восприятие симптомов болезни, связанное с нейропластическими процессами и психоэмоциональными нарушениями [7–9].

Последний феномен привлекает серьезное внимание ученых и практикующих врачей, поскольку он связан с наиболее тягостным проявлением РА — хронической болью, в наибольшей степени обуславливающей снижение качества жизни. Роль дисфункции ноцицептивной системы — центральной сенситизации (ЦС) и коморбидной фибромиалгии — в развитии трудного для лечения РА отмечается многими исследователями [10–12]. Так, недавно нами была проведена работа, в которой оценивалась взаимосвязь между активностью РА и ЦС у 509 больных РА с недостаточной эффективностью базисной терапии. Согласно полученным данным, признаки ЦС (счет CSI (Central Sensitisation Inventory) ≥ 40 и PainDETECT > 18) ассоциировались со статистически значимо более высокой активностью по DAS28-CPB (Disease Activity Score 28 с определением

уровня С-реактивного белка) и более выраженными симптомами РА (прежде всего болью) [13].

Большой интерес представляет изучение влияния ЦС на эффективность лечения РА в ходе проспективного исследования. Такая работа позволит доказать роль дисфункции ноцицептивной системы в формировании недостаточного ответа на патогенетическую терапию и станет дополнительным обоснованием для коррекции этих нарушений при проведении комплексного лечения РА.

Цель исследования — оценить влияние центральной сенситизации на удовлетворенность своим состоянием у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы

Исследуемую группу составил 521 пациент с достоверным диагнозом РА (критерии Европейского альянса ревматологических ассоциаций / Американской коллегии ревматологов (ACR/EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.), поступивший в клинику ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в 2021–2022 гг. для назначения или коррекции терапии в связи с умеренной или высокой активностью заболевания (DAS28-CPB $> 3,2$). Среди пациентов преобладали женщины среднего возраста с достаточно большой длительностью болезни (медиана — 9 лет), серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), развернутой или поздней клинической стадией болезни. Подавляющее большинство пациентов ранее получали сБПВП, примерно 2/3 — ГИБП, глюкокортикостероиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (табл. 1).

В ходе госпитализации всем пациентам проводились назначение, коррекция или замена индивидуальной терапевтической схемы. На момент выписки терапия ГИБП и иJAK была продолжена, инициирована или изменена (с назначением других препаратов этих групп) у 364 (69,8%) пациентов.

Всем пациентам в период госпитализации проводилось стандартное обследование с определением различных клинических параметров и индексов активности DAS28-CPB, CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Всем пациентам, помимо стандартного клинического обследования, проводилось анкетирование для выявления признаков ЦС. Для этого использовался опросник CSI (первая часть) [14]. Суммарный счет > 40 баллов по этому опроснику считался высоковероятным признаком ЦС. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия признаков ЦС представлена в таблице 2. Также использовался опросник для выявления признаков невропатической боли

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=521)

Параметры (в целом по группе)	Значение	
Пол: женщины/мужчины, <i>n</i> (%)	429 (82,3)/92 (17,7)	
Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>δ</i>	52,0±14,3	
Длительность болезни (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 16]	
ИМТ (кг/м²), <i>M</i> ± <i>δ</i>	25,3±5,4	
РФ+, <i>n</i> (%)	394 (75,6)	
АЦЦП+, <i>n</i> (%)	356 (68,3)	
Клиническая стадия, <i>n</i> (%)	ранняя	13 (2,5)
	развернутая	335 (64,3)
	поздняя	173 (33,2)
Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%)		
1-я стадия	26 (5,0)	
2-я стадия	278 (53,4)	
3-я стадия	115 (22,1)	
4-я стадия	102 (19,6)	
DAS28-СРБ, <i>M</i> ± <i>δ</i>	4,7±1,0	
Внесуставные проявления, <i>n</i> (%)	228 (43,8)	
Боль (ЧРШ 0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [5,0; 7,0]	
Нарушение функции (ЧРШ 0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3,0; 6,0]	
Усталость (ЧРШ 0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 7,0]	
Терапия в анамнезе, %	сБПВП	510 (97,9)
	ГИБП	373 (71,6)
	тсБПВП	15 (2,9)
	глюкокортикоиды	376 (72,2)
	НПВП	387 (74,3)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

PainDETECT [15–16]. Счет >18 по этому опроснику, указывающий на высокую вероятность невропатической боли, рассматривался в качестве признака наличия высоковероятной ЦС [17].

Результат лечения определялся через 6 мес. путем телефонного опроса пациентов. Оценивалась удовлетворенность больных своим состоянием по индексу PASS (Patient Acceptable Symptom State, состояние симптомов, приемлемое для пациента), финальное определение которого было принято на 8-й конференции OMERACT [18]. Для этого им был задан вопрос: «Считаете ли Вы приемлемым Ваше общее состояние, связанное с РА (все в целом – боль, нарушение функции, слабость и другие проявления)?». Дополнительно участникам исследования предлагалось оценить выраженность за последние 2 недели до момента опроса боли в суставах (при ее наличии), усталости, нарушения способности выполнять повседневную и домашнюю работу, а также общее состояние здоровья по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10, где 0 – отсутствие проблемы, 10 – настолько плохо, насколько только можно себе представить. Также проводилась оценка динамики состояния после выписки из стационара по категориям: «ухудшилось», «без изменений», «улучшилось», «улучшилось значительно».

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением компьютерной программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. Количественные переменные были описаны как средние значения с соответствующим стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), в случае отсутствия нормального распределения в группах – в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные были представлены как абсолютные значения и их относительные частоты (%). При оценке полученных результатов применялись следующие методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия признаков центральной сенситизации

Параметры	ЦС+ (n=292)	ЦС- (n=229)	p
Пол: женщины/мужчины, n (%)	266 (91,1)/26 (8,9)	163 (71,2)/66 (28,8)	<0,001
Возраст (годы), M±δ	52,5±14,1	52,0±14,5	0,519
Длительность болезни (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 18]	8 [4; 14,5]	0,453
ИМТ (кг/м²), M±δ	25,8±5,6	24,8±5,1	0,012
РФ+, n (%)	211 (72,3)	183 (79,9)	0,051
АЦЦП+, n (%)	193 (66,1)	163 (71,2)	0,219
Клиническая стадия, n (%)	ранняя	6 (2,6)	0,982
	развернутая	183 (62,7)	0,301
	поздняя	102 (34,9)	0,178
Рентгенологическая стадия, n (%)			
1-я стадия	13 (4,5)	13 (5,7)	0,543
2-я стадия	152 (52,1)	126 (55,0)	0,241
3-я стадия	65 (22,3)	50 (21,8)	0,784
4-я стадия	62 (21,2)	40 (17,5)	0,148
DAS28-СРБ, M±δ	4,8±1,7	4,6±1,0	0,062
Внесуставные проявления, n (%)	127 (43,5)	101 (44,1)	0,974
Боль (ЧРШ 0–10), Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [6,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,033

Примечание: ЦС – центральная сенситизация; ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

сопряженности), непарный *t*-критерий Стьюдента; при попарном сравнении количественных значений применялся тест Уилкоксона (χ^2) для связанных выборок. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, включая телефонный опрос. Выполнение настоящей работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоной» (протокол от 23.12.2021).

Результаты

Признаки ЦС при использовании опросника CSI (≥ 40 баллов) были отмечены у 56,0%, при использовании опросника PainDETECT (> 13 баллов) — у 22,5% пациентов.

Телефонный опрос через 6 мес. после выписки из стационара в полном объеме удалось провести у 473 (90,8%) пациентов. Согласно полученным данным, приемлемым свое состояние (PASS «+») считали 52,0% опрошенных. При этом PASS «+» статистически значимо чаще отмечался у пациентов, получавших ГИБП или иJAK, в сравнении с пациентами, получавшими только сБПВП: 65,0 и 33,6% соответственно ($p < 0,001$).

Медианы выраженности боли, нарушения функции и усталости составили 4,0 [3,0; 6,0], 4,0 [2,0; 5,0] и 5,0 [3,0; 7,0] соответственно (по всем показателям наблюдалось статистически значимое улучшение в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,05$). Большинство пациентов отметили, что их состояние улучшилось (40,8%) или «улучшилось значительно» (39,2%); лишь 11,0% считали, что их состояние осталось без изменений, 9% — что состояние ухудшилось.

Число больных, удовлетворенных своим состоянием (PASS «+»), было существенно больше среди лиц, не имевших признаков ЦС — как по опроснику CSI, так и по опроснику PainDETECT (рис. 1). При этом наличие признаков ЦС оказывало влияние на удовлетворенность пациентов независимо от проводимой терапии. Так, среди больных, получавших ГИБП или иJAK, при CSI ≥ 40 PASS «+» был отмечен в 50,6%, при CSI < 40 — в 72,9% ($p < 0,001$); среди получавших только сБПВП — в 22,4 и 47,7% случаев соответственно ($p = 0,002$). Потребность в приеме ГК

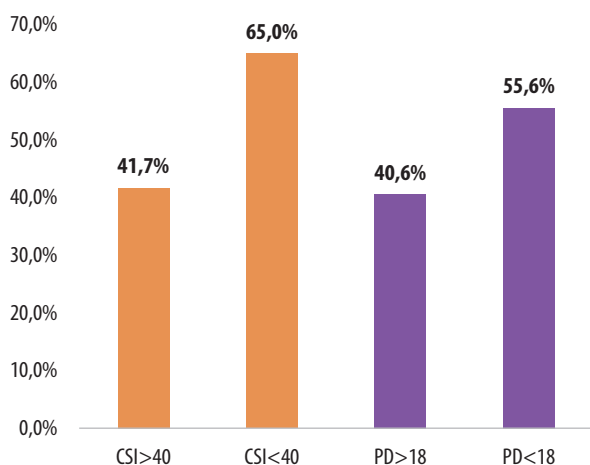


Рис. 1. Пациенты с ревматоидным артритом, которые удовлетворены своим состоянием (PASS «+») после 6 месяцев терапии в зависимости от исходного наличия признаков центральной сенситизации: CSI — Central Sensitization Inventory; PD — PainDETECT

в целом по группе уменьшилась на 26,4%. Близкий результат был показан и при оценке ЦС с помощью опросника PainDETECT. Среди пациентов, получавших ГИБП или иJAK, при счете PainDETECT > 18 PASS «+» был отмечен в 50,8%, при счете PainDETECT < 18 — в 62,3% ($p < 0,09$); у получавших только сБПВП — в 22,2% и 40,5% случаев соответственно ($p = 0,002$).

Выраженность основных симптомов РА, оцениваемых по результату опроса пациентов через 6 мес. после выписки из стационара, также зависела от ЦС. Так, при наличии и отсутствии признаков ЦС по опроснику CSI медиана боли в суставах составила 5,0 [3,0; 6,0] и 4,0 [2,5; 5,0] соответственно ($p < 0,001$); усталости — 5,0 [4,0; 7,0] и 4,0 [3,0; 6,0] соответственно ($p < 0,001$); нарушения функции — 4,0 [3,0; 5,0] и 3,0 [2,0; 5,0] соответственно ($p = 0,001$).

Учитывая, что пациенты женского пола преобладали в группе ЦС+ (91,1%), мы провели дополнительный анализ взаимосвязи CSI (≥ 40 баллов) и PASS. Было показано, что у женщин сохранялась та же закономерность, как и в целом по группе: у пациентов с ЦС оценка PASS «+» встречалась статистически значимо реже, чем у пациентов без ЦС: в 40,0 и 64,7% случаев соответственно ($p < 0,001$).

Мы дополнительно провели анализ факторов, способных оказать негативное влияние на PASS (табл. 3). Уровни CSI ≥ 40 и PainDETECT > 18 были четко взаимосвязаны с PASS «—». Был также отмечен более высокий риск PASS «—» у женщин и лиц 65 лет и старше. Более выраженные симптомы на момент опроса — боль, усталость и нарушение функции — как и следовало ожидать, определяли более высокую частоту PASS «—». ИМТ, поздняя клиническая и IV рентгенологическая стадия РА, а также клинически значимые тревога и депрессия по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) не были связаны с PASS.

Таблица 3. Влияние различных параметров на вероятность негативной оценки PASS

Факторы		ОШ (95% ДИ)	p
Исходные	Женский пол	1,272 (1,047–1,546)	0,036
	Возраст ≥65 лет	1,307 (1,057–1,616)	0,025
	ИМТ ≥30 кг/м²	1,122 (0,805–1,391)	0,315
	Поздняя клиническая стадия РА	0,895 (0,615–1,168)	0,824
	Рентгенологическая стадия IV	0,993 (0,780–1,265)	0,900
	РФ+	0,958 (0,774–1,185)	0,747
	АЦЦП+	1,097 (0,891–1,350)	0,430
	CSI≥40	2,608 (1,792–3,795)	<0,001
	PainDETECT>18	1,796 (1,149–2,808)	<0,001
	HADS>11	1,487 (0,937–2,638)	0,100
	HADS≥11	1,548 (0,945–2,536)	0,104
На момент телефонного опроса	Боль ≥4 (ЧРШ)	6,105 (3,922 – 9,504)	<0,001
	Усталость ≥4 (ЧРШ)	2,222 (1,616–3,055)	<0,001
	Нарушение функции ≥4 (ЧРШ)	1,449 (1,193–1,759)	<0,001

Примечание: ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; CSI — Central Sensitization Inventory; HADS > 11 — тревога по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS ≥ 11 — депрессия по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale; ЧРШ — числовая рейтинговая шкала

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают негативное влияние феномена ЦС на удовлетворенность больных РА своим состоянием в процессе лечения. Используя две разные независимые системы — опросники CSI и PainDETECT, — мы получили сходные результаты: статистически значимое различие по частоте PASS «+» у пациентов, имевших и не имевших признаки ЦС.

Статистическая значимость полученных результатов подтверждает сохранение различий по удовлетворенности у пациентов, получавших разную терапию. Больные РА, терапевтическая схема которых включала ГИБП или иЯК, демонстрировали более высокую удовлетворенность своим состоянием в сравнении с пациентами, получавшими только сБПВП. Тем не менее и при использовании ГИБП и иЯК, и у больных, получавших только сБПВП, результат лечения был хуже при наличии признаков ЦС (статистически значимо — в отношении оценки по CSI, тенденция в отношении оценки по PainDETECT).

Следует отметить, что опросник CSI был специально создан для выявления признаков ЦС, а опросник PainDETECT в первую очередь предназначен для определения симптомов невропатической боли. Однако поскольку симптомы, связанные с дисфункцией ноцицептивной системы, схожи с дескрипторами невропатической боли, их наличие у пациента без явного органического поражения соматосенсорной системы (невропатии) может рассматриваться в качестве «суррогатного маркера» ЦС.

Такую возможность обсуждают, в частности, авторы одного из наиболее крупных исследований распространенности симптомов невропатической боли среди больных ревматическими заболеваниями — S. Riefjerg-Madsen и соавт. [17] (датский регистр DANBIO). Они пишут: *«...центрально-опосредованная боль и невропатическая боль могут иметь общие клинические признаки, которые фиксируются PainDETECT ... Таким образом, можно предположить, что высокий счет по PainDETECT, вместо того чтобы указывать на наличие невропатической боли, в нашей популяции пациентов отражает наличие преимущественно центрального компонента боли, включая сопутствующую фибромиалгию»*. В исследовании этих авторов тестирование с помощью опросника PainDETECT было проведено у 3826 больных РА. Счет >18 баллов отмечался у 20% из них.

На сегодня исследований, в которых изучалась проблема влияния ЦС на статус больных РА и результаты противоревматической терапии, относительно немного. Одной из работ, в которых рассматривался данный вопрос, является наблюдение А. Heisler и соавт. [19], оценивших результаты терапии сБПВП у 182 больных РА в зависимости от наличия признаков дисфункции ноцицептивной системы (по результатам количественного сенсорного тестирования). Через 12 нед. хороший ответ по EULAR был отмечен у 22,5% пациентов с признаками дисфункции ноцицептивной системы и у 40,3% — без признаков данной патологии ($p=0,01$).

Ближкие данные были получены Р. Ten Klooster и соавт. [20], оценившими зависимость результатов лечения от наличия дисфункции ноцицептивной системы у 180 больных РА. Так, признаки вероятной невропатической боли (счет по опроснику PainDETECT >13, который можно рассматривать как проявление ЦС), отмечавшиеся у 39% пациентов, ассоциировались с двукратным снижением веро-

ятности достижения ремиссии (отношение шансов — 0,49; 95%-й доверительный интервал: 0,26–0,92; $p=0,020$).

Интересные результаты были представлены М. Saitou и соавт. [21], которые исследовали влияние ЦС на клинические проявления РА у 240 пациентов с ремиссией/НВА (среднее значение DAS28-СРБ — $1,91 \pm 0,801$). У пациентов с высоковероятной ЦС ($CSI \geq 40$) отмечалась существенно большая выраженность симптомов болезни, чем у пациентов без признаков ЦС ($CSI \leq 29$). Так, выраженность боли составила в среднем $36,7 \pm 27,8$ и $16,6 \pm 17,5$ мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $p < 0,001$), общая оценка активности пациентом — $38,9 \pm 28,1$ и $22,1 \pm 18,4$ мм по ВАШ ($p < 0,001$), DAS28-СРБ — $2,20 \pm 0,994$ и $1,82 \pm 0,734$ соответственно ($p=0,004$). При этом результаты оценки по CSI и PainDETECT были четко взаимосвязаны ($p < 0,001$).

Работа G. Adami и соавт. [22] показала четкую линейную взаимосвязь между выраженностью ЦС (счет CSI) и функциональными нарушениями (значение по опроснику Health Assessment Questionnaire — Disability Index) у больных РА.

Важно отметить, что в нашем исследовании отмечалось статистически значимое различие между выраженностью основных симптомов РА, таких как боль, усталость и нарушение функции, у пациентов с признаками ЦС и без них. Собственно, более высокая интенсивность этих проявлений заболевания и определяет неудовлетворенность пациентов своим состоянием (PASS «—») при наличии дисфункции ноцицептивной системы.

Эти данные подтверждают существенную роль ЦС (и ее крайнего выражения — фибромиалгии) как фактора, влияющего на терапевтический ответ. Если персистируют «резидуальная» боль и утомляемость, даже при отсутствии объективных признаков поражения суставов и повышения острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов и уровня СРБ), активность болезни, с точки зрения пациента, будет сохраняться, а результат лечения может рассматриваться как недостаточный [6, 10–25].

К сожалению, в рамках настоящего исследования мы не могли оценить влияние ЦС на результат оценки динамики активности РА по стандартным индексам (DAS28, CDAI, SDAI). Определение стандартных индексов невозможно в рамках телефонного опроса. С другой стороны, индекс PASS может рассматриваться как показатель, в целом отражающий активность заболевания. Это доказывает, в частности, масштабная работа Т. Heiberg и соавт. [26], основанная на оценке активности болезни и удовлетворенности своим состоянием 1496 пациентов с РА. Было показано, что среди больных, удовлетворенных своим состоянием (PASS «+»; $n=945$), у 64,8% отмечалась НВА, а у 40,3% — ремиссия РА по DAS28. Ни один из пациентов с PASS «—» ($n=551$) не имел НВА/ремиссии РА по DAS28. Корреляция PASS со стандартными индексами активности позволила предлагать его как удобный инструмент для дистанционной (телемедицинской) оценки состояния больных и результатов противоревматической терапии [26–29].

Заключение

Выявление признаков ЦС имеет существенное значение для определения тактики ведения больных РА. Наличие хронической боли, вероятно, связанной с «невоспалительными» причинами, требует особого внимания

к пациенту. Помимо использования сБПВП, ГИБП и иЯК, в этом случае следует также рассмотреть целесообразность проведения комплексной терапии, включающей антидепрессанты, антиконвульсанты, методики психотерапии и медицинской реабилитации.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы (номер государственного задания РК 122040400051-3). Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
3. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102405. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405
4. Westerlind H, Glinthorp B, Hammer HB, Saevarsdottir S, Krogh NS, Hetland ML, et al. Remission, response, retention and persistence to treatment with disease-modifying agents in patients with rheumatoid arthritis: A study of harmonised Swedish, Danish and Norwegian cohorts. *RMD Open*. 2023;9(3):e003027. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003027
5. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
6. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
7. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5247-5256. doi: 10.1093/rheumatology/keab209
8. Lee YC, Bingham CO 3rd, Edwards RR, Marder W, Phillips K, Bolster MB, et al. Association between pain sensitization and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):197-204. doi: 10.1002/acr.23266
9. Jansen N, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van den Berg B, Buitenweg JR. Further evaluation of inflammatory and non-inflammatory aspects of pain in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Adv Pract*. 2023;7(3):rkad076. doi: 10.1093/rap/rkad076
10. Roodenrys NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, Tekstra J, Lafeber FPJG, Jacobs JWG, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3778-3788. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860
11. Bertsias A, Flouri ID, Repa A, Avgoustidis N, Kalogiannaki E, Pitsigavdaki S, et al. Patterns of comorbidities differentially affect long-term functional evolution and disease activity in patients with 'difficult to treat' rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10(1):e003808. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003808
12. Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, Striebach C, Moreland L. A review of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Definition, clinical presentation, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(12):285-294. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6
13. Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Матянова ЕВ, Паневин ТС, Семашко АС, и др. Особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с недостаточной эффективностью базисных противовоспалительных препаратов в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):214-219. [Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, Matyanova EV, Panevin TS, Semashko AS, et al. Features of clinical manifestations of rheumatoid arthritis in patients after failure of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs therapy depending on the signs of central sensitization. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):214-219 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-214-219
14. Есин ОР, Горобец ЕА, Хайруллин ИХ, Есин РГ, Гамирова РГ, Шамсутдинова РФ, и др. Опросник центральной сенситизации – русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):51-56. [Esin OR, Gorobets EA, Khayrullin IKh, Esin RGm Gamirova RG, Shamsutdinova RF, et al. Central Sensitization Inventory – a Russian version. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):51-56. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202012006151
15. Данилов АВ, Давыдов ОС. Новые возможности диагностики нейропатической боли с помощью анкетных методов. *Справочник поликлинического врача*. 2008;5:40-44. [Danilov AV, Davydov OS. New possibilities for the diagnosis of neuropathic pain using questionnaire methods. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2008;5:40-44 (In Russ.)].
16. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. PainDETECT: A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1911-1920.
17. Riefberg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014
18. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1699-1707. doi: 10.1002/acr.21747
19. Heisler AC, Song J, Muhammad LN, Wohlfahrt A, Marder W, Bolster MB, et al. Association of dysregulated central pain processing and response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2017-2024. doi: 10.1002/art.41440
20. Ten Klooster PM, de Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: A non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):257. doi: 10.1186/s13075-019-2042-4
21. Saitou M, Noda K, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. Central sensitisation features are associated with neuropathic pain-like symptoms in patients with longstanding rheumatoid arthritis: A cross-sectional study using the central sensitisation inventory. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):980-987. doi: 10.55563/clinexprheumatol/msy022
22. Adami G, Gerratana E, Atzeni F, Benini C, Vantaggiato E, Rotta D, et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory

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.

- arthritis? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X21993252. doi: 10.1177/1759720X21993252
23. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2020;39(1):269-274. doi: 10.1007/s10067-019-04749-1
 24. Noda K, Saitou M, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. How do central sensitisation features affect symptoms among patients with rheumatoid arthritis? Analysis of pain descriptors and the effect of central sensitivity syndrome on patient and evaluator global assessments. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(11):2119-2124. doi: 10.55563/clinexprheumatol/nyxvyu
 25. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):511-513. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001
 26. Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, Aletaha D, Smolen JS, Hagen KB. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):967-971. doi: 10.1136/ard.2007.077503
 27. Nowell WB, Gavigan K, Kannowski CL, Cai Z, Hunter T, Venkatachalam S, et al. Which patient-reported outcomes do rheumatology patients find important to track digitally? A real-world longitudinal study in ArthritisPower. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):53. doi: 10.1186/s13075-021-02430-0
 28. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, de la Torre I, Durand F, Barry J, et al. Call for action: How to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2018;38(6):935-947. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
 29. Uhrenholt L, Christensen R, Dreyer L, Schlemmer A, Hauge EM, Krogh NS, et al. Using a novel smartphone application for capturing of patient-reported outcome measures among patients with inflammatory arthritis: A randomized, crossover, agreement study. *Scand J Rheumatol.* 2022;51(1):25-33. doi: 10.1080/03009742.2021.1907925

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

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

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

Шолкина П.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0634-5627>

Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

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

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

Определение вероятности спондилоартрита у пациентов с увеитом

А.А. Годзенко^{1,2}, И.Ю. Разумова³, С.И. Глухова²

¹ФГБОУ ДПО
«Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования»
Минздрава России
125993, Российская
Федерация, Москва,
ул. Баррикадная, 2/1,
стр. 1
²ФГБНУ «Научно-
исследовательский
институт ревматологии
им. В.А. Насоновой»
115522, Российская
Федерация, Москва,
Каширское шоссе, 34а
³ФГБНУ «Научно-
исследовательский
институт глазных
болезней
им. М.М. Краснова»
119021, Российская
Федерация, Москва,
ул. Россолимо, 11

¹Russian 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

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

Контакты: Годзенко
Алла Александровна,
alla1106@mail.ru
Contacts: Alla Godzenko,
alla1106@mail.ru

Поступила 02.04.2024
Принята 17.09.2024

Увеиты — гетерогенная группа воспалительных заболеваний глаз, часть из которых может быть ассоциирована со спондилоартритом (SpA). Вероятность SpA зависит от клинических особенностей увеита.

Цель исследования — разработать прогностическую формулу определения вероятности спондилоартрита у пациентов с увеитом

Материал и методы. Обследовано 208 пациентов (79 мужчин и 129 женщин) с разными формами увеитов, направленных офтальмологами в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Дебют увеита в возрасте не старше 30 лет состоялся у 107 (51,44%) из 208 пациентов, в возрасте старше 30 лет — у 101 (48,56%).

У 139 из 208 больных зарегистрировано острое рецидивирующее течение увеита, у 69 — хроническое; у 149 пациентов — изолированный передний увеит (ПУ), у 59 — увеит с вовлечением задних отделов глаза; у 160 — односторонний увеит, у 48 — двусторонний; у 159 больных выявлен маркер HLA-B27.

В результате обследования у 60 пациентов диагностированы различные варианты SpA; у 148 пациентов SpA не выявлен. Группы пациентов со SpA и без SpA сопоставлялись по полу, возрасту дебюта увеита, наличию HLA-B27, клиническим особенностям увеита.

Результат. SpA диагностирован у 45 из 139 больных острым рецидивирующим увеитом (отношение шансов (ОШ) — 1,723; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,879–3,379; $p=0,113$); у 15 из 69 больных хроническим увеитом (ОШ=0,597; 95% ДИ: 0,304–1,172; $p=0,134$); у 51 из 160 больных односторонним увеитом (ОШ=2,028; 95% ДИ: 0,913–4,501; $p=0,082$); у 9 из 48 больных двусторонним увеитом (ОШ=0,493; 95% ДИ: 0,222–1,095; $p=0,082$); у 55 из 149 больных изолированным ПУ (ОШ=6,319; 95% ДИ: 2,384–16,749; $p=0,001$); у 5 из 59 больных панувеитом (ОШ=0,158; 95% ДИ: 0,060–0,419; $p=0,001$); у 56 из 159 HLA-B27-позитивных пациентов (ОШ=6,117; 95% ДИ: 2,091–17,888; $p=0,001$). SpA диагностирован у 44 из 107 больных с дебютом увеита в возрасте не старше 30 лет (ОШ=3,710; 95% ДИ: 1,921–7,168; $p=0,001$). SpA также выявлен у 39 из 79 мужчин (ОШ=5,014; 95% ДИ: 2,637–9,535; $p=0,001$).

Методом многофакторного пошагового дискриминантного анализа получена формула для определения вероятности SpA при увеите:

$$1,972 \times X_1 + 1,476 \times X_2 + 1,418 \times X_3 + 1,270 \times X_4 + 0,668 \times X_5 + 0,162 \times X_6,$$

где: X_1 — мужской пол; X_2 — дебют увеита в возрасте не старше 30 лет, X_3 — наличие HLA-B27; X_4 — изолированный ПУ; X_5 — односторонний увеит; X_6 — острый рецидивирующий увеит.

Если полученная сумма больше 4,552, вероятность SpA оценивается как высокая, при сумме меньше или равной 4,552 — как низкая.

Вывод. Совокупность значимых клинических параметров (мужской пол, дебют увеита в возрасте не старше 30 лет, наличие HLA-B27, изолированный ПУ, одностороннее поражение, острое рецидивирующее течение) позволяет количественно определить риск SpA, что способствует своевременной постановке диагноза.

Ключевые слова: увеит, вероятность спондилоартрита

Для цитирования: Годзенко АА, Разумова ИЮ, Глухова СИ. Определение вероятности спондилоартрита у пациентов с увеитом. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):542–548.

DETERMINING THE PROBABILITY OF SPONDYLOARTHRITIS IN PATIENTS WITH UVEITIS

Alla A. Godzenko^{1,2}, Irina Yu. Razumova³, Svetlana I. Glukhova²

Background. Uveitis is a heterogeneous group of inflammatory eye diseases, some of which may be associated with spondyloarthritis (SpA). The probability of SpA depends on the clinical features of uveitis.

The aim — to develop a prognostic formula for determining the probability of spondyloarthritis in patients with uveitis

Methods. 208 patients (pts) (79 men and 129 women) with different forms of uveitis, referred by ophthalmologists to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, were assessed.

The onset of uveitis at the age ≤ 30 years took place in 107/208 pts (51.44%), over 30 years — in 101 (48.56%).

139/208 pts had acute recurrent uveitis, 69 — chronic; 149 had isolated anterior uveitis (AU), 59 — posterior eye involvement, 160 had unilateral uveitis, 48 — bilateral; HLA-B27 was detected in 159 pts.

Various SpA were identified in 60 cases and not confirmed in 148 pts. Groups of pts with and without SpA were compared by gender, age of uveitis onset, presence of HLA-B27, and clinical features of uveitis.

Result. SpA was diagnosed in 45/139 pts with acute recurrent uveitis, and was not confirmed in 94/139 (odds ratio (OR) — 1.723; 95% confidence interval (95% CI): 0.879–3.379; $p=0.113$); SpA was confirmed in 15/69 pts with chronic uveitis, in 54/69 — with other forms of uveitis (OR=0.597; 95% CI: 0.304–1.172; $p=0.134$). SpA was diagnosed in 51/160 pts with unilateral uveitis and was not diagnosed in 109/160 (OR=2.028; 95% CI: 0.913–4.501; $p=0.082$); out of 48 pts with bilateral uveitis was 9 with SpA and 39 without SpA (OR=0.493; 95% CI: 0.222–1.095; $p=0.082$); among 149 pts with isolated AU — 55 with SpA and 94 without SpA (OR=6.319; 95% CI: 2.384–16.749; $p=0.001$); of 59 pts with panuveitis — 5 with SpA and 54 without SpA (OR=0.158; 95% CI: 0.060–0.419; $p=0.001$); among 159 HLA-B27-positive — 56 with SpA and 103 without SpA (OR=6.117; 95% CI: 2.091–17.888; $p=0.001$); the onset of uveitis at the age of ≤ 30 years was in 44/107 pts with SpA and in 63/107 — without SpA (OR=3.710; 95% CI: 1.921–7.168; $p=0.001$); SpA was confirmed in 39/79 male pts and was not confirmed in 40 (OR=5.014; 95% CI: 2.637–9.535; $p=0.001$).

A formula to determine the probability of SpA in pts with uveitis was obtained by the method of multifactorial discriminant analysis:

$$1.972 \times X1 + 1.476 \times X2 + 1.418 \times X3 + 1.270 \times X4 + 0.668 \times X5 + 0.162 \times X6,$$

where $X1$ – male; $X2$ – the onset of uveitis at the age of ≤ 30 years; $X3$ – HLA-B27; $X4$ – isolated anterior uveitis; $X5$ – unilateral uveitis; $X6$ – acute recurrent uveitis.

If the amount is greater than 4.552, the probability of SpA is estimated as high, if the amount is less than or equal to 4.552, it is low.

Conclusion. A combination of significant clinical parameters of uveitis (male, onset of uveitis at the age ≤ 30 years, HLA-B27, isolated anterior uveitis, unilateral lesion, acute recurrent course) allows to quantify the risk of SpA, that contributes to the timely diagnosis.

Key words: uveitis, probability of spondyloarthritis

For citation: Godzenko AA, Razumova IYu, Glukhova SI. Determining the probability of spondyloarthritis in patients with uveitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):542–548 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-542-548

Увеиты – большая гетерогенная группа воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза различной этиологии и степени тяжести, при которых в патологический процесс могут вовлекаться прилежащие к сосудистой оболочке структуры: склера, роговица, стекловидное тело, зрительный нерв.

Международной экспертной группой по стандартизации номенклатуры увеитов (Standartisation of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group) разработана классификация увеитов, которая учитывает этиологию, анатомическую локализацию воспаления, характер течения, степень активности, патоморфологию [1, 2].

В структуре неинфекционных увеитов значительную долю составляют увеиты при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), среди которых наиболее частой причиной увеита являются спондилоартриты (СПА) [3–5].

Увеит – типичное внескелетное проявление анкилозирующего спондилита (АС) и других СПА, во многих случаях определяющее трудовой и социальный прогноз пациента. Кроме того, увеит является своеобразным диагностическим маркером СПА и одним из классификационных критериев Международного общества по оценке СПА (ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society) для аксиального и периферического СПА [6–8].

Хорошо известно, что увеит может быть первым клиническим проявлением СПА, за много лет предшествующим поражению опорно-двигательного аппарата. В ряде случаев увеит является ведущим клиническим проявлением у пациентов со слабо выраженной симптоматикой со стороны позвоночника и суставов [9]. Поэтому сведения об увеите в анамнезе особенно важны в случаях малосимптомно протекающего спондилита/сacroилиита при отсутствии лабораторных признаков воспаления, что должно послужить поводом к активному выявлению клинических и визуализационных признаков СПА.

В связи с этим важно выделить категорию пациентов, у которых наиболее высока вероятность наличия субклинического СПА или его развития в дальнейшем.

Цель исследования – разработать прогностическую формулу определения вероятности спондилоартрита у пациентов с увеитом

Материал и методы

Обследовано 208 пациентов с разными формами увеитов, направленных офтальмологами в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с целью выявления ИВРЗ и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Среди них было 79 мужчин и 129 женщин. Средний возраст больных на момент обращения составил $39,2 \pm 12,4$ года, средний возраст начала увеита –

$31,38 \pm 11,54$ года. Дебют увеита в возрасте не старше 30 лет состоялся у 107 (51,44%) из 208 пациентов. На основании данных анамнеза, медицинской документации и обсуждения с офтальмологом оценивались следующие клинические параметры увеита [1, 2]:

1. Характер течения:

– острое рецидивирующее – эпизоды характеризуются острым началом и ограниченной длительностью; обострения разделены периодами ремиссии без лечения в течение 3 мес. и больше;

– хроническое – персистирующий увеит; рецидивы меньше чем через 3 мес. после прекращения лечения.

2. Локализация воспаления:

– передний увеит (ПУ, иридоциклит) – характеризуется изолированным вовлечением переднего отрезка глаза – радужки и передней части ресничного тела;

– задний увеит (хориоретинит) – воспаление хориоидеи и сетчатки;

– промежуточный увеит (интермедиарный увеит, парспланит) – воспаление плоской части ресничного тела и стекловидного тела;

– панувеит – вовлечение двух и более отделов глаза;

– односторонний увеит – воспаление одного глаза во время обострения;

– двусторонний увеит – воспаление одновременно обоих глаз.

У 139 из 208 пациентов было выявлено острое рецидивирующее течение увеита, у 69 – хроническое; у 149 пациентов – изолированный ПУ, у 59 – увеит с вовлечением задних отделов глаза; у 160 пациентов – односторонний увеит, у 48 – двусторонний; у 159 больных выявлен HLA-B27.

Всем пациентам проводилось детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование для выявления признаков СПА или другого ИВРЗ, включающее оценку позвоночника, суставов, энтезисов, осмотр кожи и слизистых, клинический анализ крови и мочи, определение С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарных антител, антител к фосфолипидам, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антигенов гистосовместимости HLA I-го класса; а также рентгенография таза, грудной клетки, магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС). При наличии указаний на урогенитальную или кишечную инфекцию в анамнезе производилось исследование соскоба из уретры или цервикального канала на хламидии, исследование копрокультуры на носительство бактерий кишечной группы (йерсиний, шигелл, сальмонелл, клебсиелл). При необходимости пациенты консультировались урологом, гинекологом, колопроктологом, выполнялась колоноскопия. Для исключения инфекций, которые могли быть этиологическими факторами развития увеита, исследовались антитела к вирусу герпеса, цитомегаловирусу,

токсоплазме. При необходимости больные консультировались фтизиатром, инфекционистом в специализированных учреждениях.

У каждого пациента тщательно изучался семейный анамнез: учитывалось наличие в семье больных псориазом, воспалительными заболеваниями кишечника, СпА и другими ИВРЗ.

В результате обследования у 60 пациентов были диагностированы различные варианты СпА: у 24 – АС, у 2 – реактивный артрит (РеА), у 34 – недифференцированный периферический СпА. У 148 человек СпА не обнаружен: у 4 пациентов диагностирована болезнь Бехчета, у 2 – саркоидоз, у 4 – токсоплазмоз, у 29 – вирусный увеит, у 1 – синдром Фукса, у 2 – синдром Фогта – Коянаги – Харада, у 2 – рассеянный склероз, у 104 – увеит неуточненной этиологии.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Группы пациентов со СпА и без СпА сопоставлялись по следующим параметрам: пол; возраст дебюта увеита (не старше 30 лет/старше 30 лет); характер течения увеита (острое рецидивирующее/хроническое); локализация воспаления (изолированный ПУ/ПУ с вовлечением задних отделов глаза, панувеит, одно-/двусторонний увеит); наличие HLA-B27.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Рассчитывалась частота качественных признаков, средние значения количественных показателей (М) и их стандартное отклонение (SD, standard deviation). Сравнение групп по качественным параметрам проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона; при значениях частот менее 5 использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения значимости каждого параметра и разработки прогноза рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) с построением графика forest plot. С целью определения предикторов увеита у больных СпА выполнен многофакторный пошаговый дискриминантный анализ с оценкой чувствительности и специфичности каждого признака и построением ROC-кривой.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с увеитами ($n=208$)

Параметры	Значения
Мужчины/женщины, n (%)	79/129 (37,9/62,1)
Возраст на момент обращения (годы), $M \pm \delta$	39,2 $\pm$ 12,4
Возраст дебюта увеита (годы), $M \pm \delta$	31,38 $\pm$ 11,54
Дебют увеита в возрасте не старше 30 лет, n (%)	107 (51,4)
HLA-B27 +/-, n (%)	159 (76,4)/49(23,6)
Острый рецидивирующий увеит, n (%)	139 (66,8)
Хронический увеит, n (%)	69 (33,2)
Изолированный передний увеит, n (%)	149 (71,6)
Увеит с вовлечением задних отделов глаз, n (%)	59 (28,4)
Односторонний увеит, n (%)	160 (76,9)
Двусторонний увеит, n (%)	48 (23,1)
Подтвержденный спондилоартрит, n (%)	60 (28,8)
Увеит без спондилоартрита, n (%)	148 (71,2)

Результаты

СпА диагностирован у 45 из 139 больных с острым рецидивирующим увеитом (ОШ=1,723; 95% ДИ: 0,879–3,379; $p=0,113$); у 15 из 69 больных с хроническим течением увеита (ОШ=0,597; 95% ДИ: 0,304–1,172; $p=0,134$); у 51 из 160 больных односторонним увеитом (ОШ=2,028; 95% ДИ: 0,913–4,501; $p=0,082$); у 9 из 48 больных двусторонним увеитом (ОШ=0,493; 95% ДИ: 0,222–1,095; $p=0,082$); у 55 из 149 больных изолированным ПУ (ОШ=6,319; 95% ДИ: 2,384–16,749; $p=0,001$); у 5 из 59 больных панувеитом (ОШ=0,158; 95% ДИ: 0,060–0,419; $p=0,001$); у 56 из 159 HLA-B27-позитивных пациентов (ОШ=6,117; 95% ДИ: 2,091–17,888; $p=0,001$). Дебют увеита в возрасте не старше 30 лет отмечен у 44 больных СпА и у 63 пациентов без СпА (ОШ=3,710; 95% ДИ: 1,921–7,168; $p=0,001$). СпА выявлен у 39 из 79 пациентов мужского пола (ОШ=5,014; 95% ДИ: 2,637–9,535; $p=0,001$). Соотношение клинических параметров увеита у пациентов со СпА и без СпА представлено в таблице 2.

Таблица 2. Соотношение клинических параметров увеита у пациентов со спондилоартритом и без него, $n=208$

Параметры увеита	СпА ($n=60$)	Не СпА ($n=148$)	ОШ	95% ДИ		p
				нижняя граница	верхняя граница	
Острое рецидивирующее течение ($n=139$)	45	94	1,723	0,879	3,379	0,113
Хроническое течение ($n=69$)	15	54	0,597	0,304	1,172	0,134
Односторонний увеит ($n=160$)	51	109	2,028	0,913	4,501	0,082
Двусторонний увеит ($n=48$)	9	39	0,493	0,222	1,095	0,082
Передний увеит ($n=149$)	55	94	6,319	2,384	16,749	0,001
Увеит с вовлечением задних отделов глаз ($n=59$)	5	54	0,158	0,060	0,419	0,001
HLA-B27+ ($n=159$)	56	103	6,117	2,091	17,888	0,001
HLA-B27- ($n=49$)	4	45	0,158	0,054	0,463	0,001
Дебют увеита в возрасте не старше 30 лет ($n=107$)	44	63	3,710	1,921	7,168	0,001
Мужской пол ($n=79$)	39	40	5,014	2,637	9,535	0,001

Примечание: СпА – спондилоартрит; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

На графике forest plot приведены данные показателей, ассоциирующихся с высоким риском СпА при увеите: острое рецидивирующее течение; одностороннее поражение; изолированное воспаление переднего отрезка глаза; наличие HLA-B27; дебют увеита в возрасте не старше 30 лет, мужской пол (рис. 1). Суммарное значение ОШ составило 3,493; 95% ДИ: 2,246–6,055.

С целью определения значимых предикторов СпА при увеите выполнен многофакторный пошаговый дискриминантный анализ и получено дискриминантное правило. Вероятность диагноза СпА наиболее высока, если выполняется условие:

$1,972 \times \text{мужской пол (0 – нет, 1 – да; } p=0,001) + 1,476 \times \text{дебют в возрасте не старше 30 лет (0 – нет, 1 – да; } p=0,001) + 1,418 \times \text{B27+ (0 – нет, 1 – да; } p=0,002) + 1,270 \times \text{изолированный ПУ (0 – нет, 1 – да; } p=0,006) + 0,668 \times \text{односторонний увеит (0 – нет, 1 – да; } p=0,152) + 0,162 \times \text{острый рецидивирующий увеит (0 – нет, 1 – да; } p=0,713) > 4,552$.

Для выбранного суммарного значения дискриминантной функции 4,552 чувствительность равна 82%, специфичность – 73%. Данные ROC-анализа дискриминантных значений приведены на рисунке 2.

Площадь под кривой составила 0,834 (0,774; 0,894) ($p=0,001$).

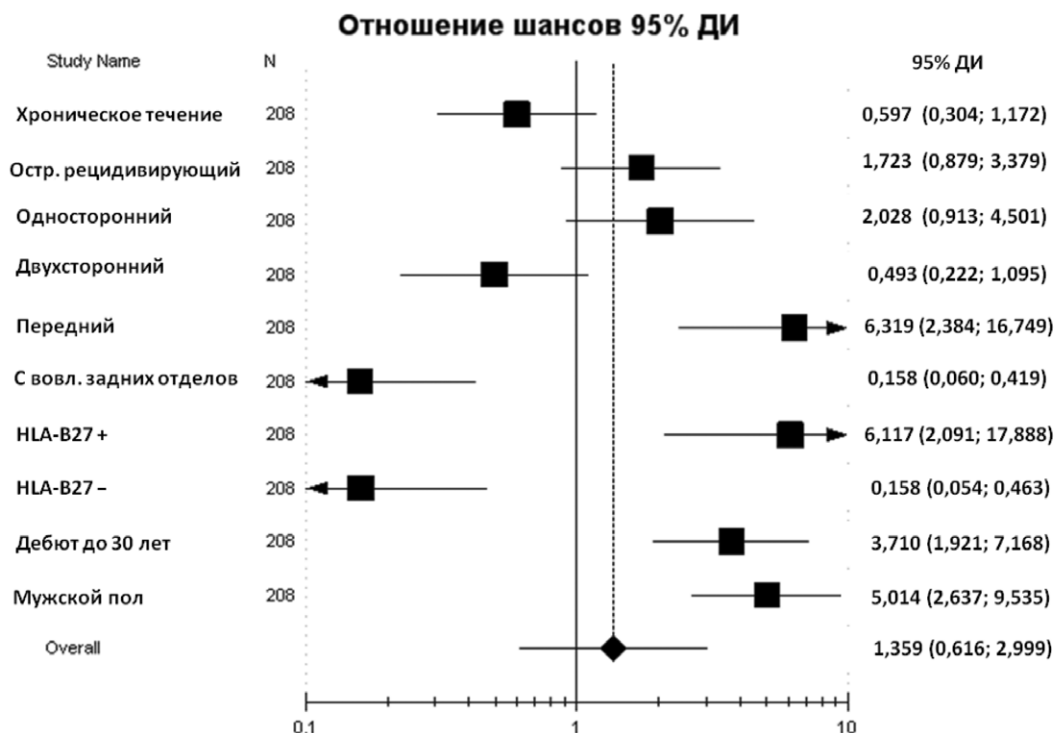


Рис. 1. Отношение шансов развития спондилоартрита для разных клинических параметров увеита: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

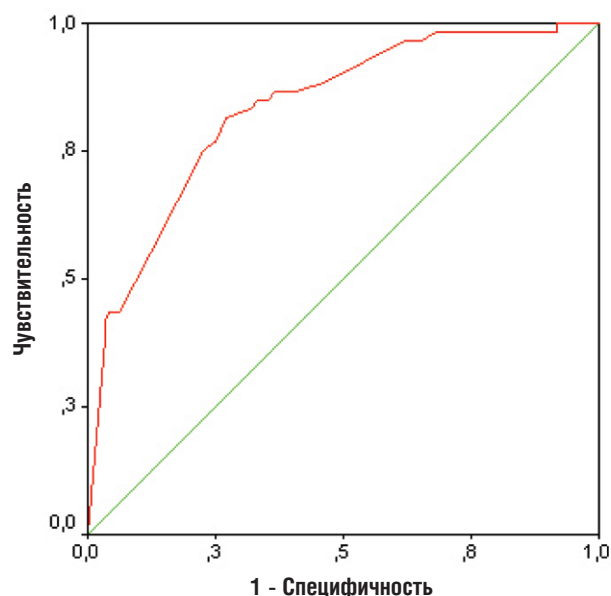


Рис. 2. ROC-анализ дискриминантных значений

Чувствительность и специфичность показателей, вошедших в дискриминантное уравнение, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность показателей дискриминантного уравнения, %

Показатели	Чувствительность	Специфичность
Дискриминантное пороговое значение 4,552	82	73
Дискриминантное пороговое значение 4	85	75
Острый рецидивирующий увеит	75	36
Односторонний увеит	85	26
Изолированный передний увеит	92	36
HLA-B27+	93	30
Дебют увеита в возрасте не старше 30 лет	73	57
Мужской пол	65	73

Таблица 4. Коэффициенты прогностических показателей

Показатели	Обозначение показателя	Коэффициент
Мужской пол	X1 (0 – нет, 1 – да)	1,972
Дебют в возрасте не старше 30 лет	X2 (0 – нет, 1 – да)	1,476
HLA-B27	X3 (0 – нет, 1 – да)	1,418
Изолированный передний увеит	X4 (0 – нет, 1 – да)	1,270
Односторонний увеит	X5 (0 – нет, 1 – да)	0,668
Острый рецидивирующий увеит	X6 (0 – нет, 1 – да)	0,162
Сумма полученных значений более 4,552 – высокая вероятность спондилоартрита		
Сумма полученных значений не более 4,552 – низкая вероятность спондилоартрита		

Прогнозирование осуществляется по специально разработанной формуле, где каждому признаку соответствует определенный коэффициент (табл. 4).

Для определения вероятности СпА суммируются значения прогностических показателей по формуле:

$$1,972 \times X1 + 1,476 \times X2 + 1,418 \times X3 + 1,270 \times X4 + 0,668 \times X5 + 0,162 \times X6.$$

Если полученная сумма превышает 4,552, вероятность СпА оценивается как высокая. При сумме $\leq 4,552$ вероятность СпА у пациента с увеитом считается низкой.

Обсуждение

Пациенты с разными формами увеитов нередко оказываются на приеме у ревматолога. В процессе дифференциальной диагностики увеита приходится учитывать широкий круг ревматических заболеваний, которые могут протекать с воспалением глаз, а также исключать ряд других системных заболеваний и инфекций. Знание клинических особенностей увеита при СпА позволяет, с одной стороны, вовремя заподозрить и диагностировать СпА, с другой – ограничить диагностический поиск и избежать дополнительных исследований. При этом важно правильно оценивать основные клинические характеристики увеита: локализацию воспалительного процесса, характер течения, возраст начала заболевания. Особенности увеита при СпА известны и неоднократно описаны: первичное поражение переднего отрезка глаза; одностороннее воспаление во время атаки с возможным поочередным вовлечением глаз при последующих обострениях; острое манифестное начало с полным разрешением в большинстве случаев и склонностью к рецидивированию [10, 11].

Эти свойства отличают увеит при СпА от ряда других увеитов, в том числе от увеита при болезни Бехчета, для которого характерно двустороннее воспаление, часто сопровождающееся гипопионом (осадком фибрина на дне передней камеры глаза) и вовлечением в процесс задних сегментов глаза с васкулитом сетчатки [12, 13]. Задний увеит (хориоретинит, нейроретинит) требует исключения инфекции, системной сосудистой патологии или может быть изолированным ретинальным васкулитом [14]. Соответственно, частота подтвержденного СпА при увеитах, по данным разных когорт, возрастает с 18% среди пациентов с разнородными формами увеита до 56% среди больных

острым ПУ (ОПУ) и до 76% – при HLA-B27-ассоциированном ОПУ [9, 15, 16].

Поскольку СпА до сих пор относится к заболеваниям с большой задержкой в диагностике, а офтальмологические проявления могут быть первой причиной обращения к врачу, эффективные стратегии и алгоритмы, направленные на определение признаков, свойственных СпА, у пациентов с увеитом, помогут сократить срок постановки диагноза.

Одна из первых публикаций, посвященных роли клинической оценки увеита в определении его этиологической принадлежности, была представлена М. Huntinen и соавт. [17]. На основании обследования 220 пациентов с увеитами авторы пришли к выводу, что в случае, если увеит является двусторонним и/или хроническим, или воспаление локализовано в задних отделах глаза, тестирование на HLA-B27 и инструментальные исследования для подтверждения СпА нецелесообразны.

В 2017 г. Р. Sève и соавт. [18] была разработана стратегия дифференциальной диагностики увеита в зависимости от его анатомической локализации и течения. Пациентам с ОПУ рекомендовано исследование на наличие HLA-B27; при хроническом гранулематозном увеите – компьютерная томография (КТ) легких и анализ крови на ангиотензинконвертирующий фермент; при заднем или промежуточном увеите у пациентов старше 40 лет – МРТ головного мозга, пункция передней камеры глаза с исследованием жидкости для исключения инфекций или опухолей. Результат работы представляет собой перечень рекомендаций по обследованию пациентов с разными вариантами увеитов.

Широко известен алгоритм под названием DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool), разработанный группой ирландских авторов [19]. Методика предложена для пациентов с ОПУ. Первый этап алгоритма – оценка наличия воспалительной боли в спине и исследование на HLA-B27, после чего следует направление к ревматологу для выявления клинических признаков СпА и дальнейшего обследования, включающего рентгенографию таза и МРТ КПС.

В 2021 г. были опубликованы классификационные критерии СпА/HLA-B27-ассоциированного увеита, разработанные рабочей группой SUN на основании сопоставления 251 случая ПУ при СпА с другими случаями ПУ: при инфекциях, ювенильном артрите, саркоидозе, синдроме Фукса и т. д. [8]. К ключевым критериям отнесены признаки воспаления в переднем отделе глаза (наличие клеток в передней камере), острый/рецидивирующий увеит (в случае хронического увеита – указание в анамнезе на острое рецидивирующее течение), одностороннее или попеременное поражение глаз, определенный СпА по критериям ASAS, наличие HLA-B27. Критерии исключения – положительный серологический тест на сифилис, положительный результат исследования жидкости передней камеры глаза на вирусы герпеса/цитомегаловируса с помощью полимеразной цепной реакции, признаки саркоидоза. Данные критерии позволяют отграничить СпА-ассоциированный увеит от увеита другого происхождения у пациентов с установленным диагнозом СпА и предназначены для клинических и научных исследований.

В недавней публикации, представленной J. Rademacher и соавт. [15], не только продемонстрирована высокая частота СпА среди больных ОПУ (56%), но и методом логистической регрессии выявлены факторы, ассоциированные

со СпА: мужской пол, HLA-B27, псориаз, повышенный уровень СРБ, воспалительная боль в спине, периферический артрит. В данной работе приоритет отдается не офтальмологическим, а общеклиническим признакам.

В отечественной литературе опубликован алгоритм для выявления СпА, разработанный на основании оценки 105 пациентов с разнородными клиническими вариантами увеитов [20]. Выделены наиболее значимые признаки, ассоциированные со СпА: локализация воспаления в переднем сегменте глаза; одностороннее поражение; поочередное воспаление глаз; острое рецидивирующее течение; дебют увеита в возрасте до 30 лет; наличие HLA-B27.

Все вышеперечисленные методики не предполагают количественного расчета вероятности СпА при увеите, в связи с чем была разработана представленная выше интегральная модель с количественной оценкой вклада каждого параметра увеита в суммарный риск развития СпА. Ниже приведены клинические примеры, которые позволяют продемонстрировать возможность использования полуколичественной формулы.

Клинический пример 1

Пациент Д., 1984 года рождения (39 лет на момент обращения), направлен офтальмологом в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В возрасте 31 года впервые перенес иридоциклит (ПУ) левого глаза, в дальнейшем обострения ПУ левого глаза повторялись 1 раз в год, последнее обострение — за 2 недели до обращения к врачу. Предоставлено заключение офтальмолога с данными офтальмоскопии: инъекция левого глазного яблока, отек радужки, преципитаты на эндотелии роговицы и в стекловидном теле. Изменений на глазном дне не выявлено. Данная картина соответствует иридоциклиту (ПУ). HLA-B27-позитивный.

Таким образом, у данного пациента мужского пола ($X_1=1$) с дебютом увеита после 30 лет ($X_2=0$) имеется HLA-B27 ($X_3=1$), воспаление в переднем отрезке глаза ($X_4=1$), одностороннее поражение ($X_5=1$), острое рецидивирующее течение увеита ($X_6=1$).

Для определения вероятности СпА суммируем показатели:

$$1,972 \times 1 + 1,476 \times 0 + 1,418 \times 1 + 1,270 \times 1 + 0,668 \times 1 + 0,162 \times 1 = 5,49.$$

Полученное значение больше 4,552, что соответствует высокой вероятности СпА.

Выяснилось, что в течение 7 лет пациент отмечал умеренно выраженную боль в позвоночнике воспалительного ритма, боль в ахилловых сухожилиях, в течение 2 лет — боль в паховых областях. В анализе крови отмечено увеличение СОЭ до 34 мм/ч по Вестергрену, повышение уровня СРБ до 14,7 г/л. На рентгенограмме таза выявлен двусторонний сакроилит 3-й стадии по Kellgren, сужение щелей тазобедренных суставов. При МРТ КПС в режиме STIR визуализировались зоны отека костного мозга справа, при МРТ грудного отдела позвоночника выявлен активный и хронический спондилит.

В соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими диагностическими критериями поставлен диагноз: Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, развернутая стадия, с внеаксиальными (двусторонний коксит) и внескелетными (рецидивирующий ПУ левого глаза) проявлениями [21].

Таким образом, сочетание значимых клинических признаков увеита у данного пациента позволило определить вы-

сокую вероятность и подтвердить диагноз АС. Следует отметить, что диагноз поставлен через 8 лет после начала увеита, когда имелась развернутая клиническая картина болезни.

Клинический пример 2

Пациентка Б., 1978 года рождения (44 года на момент обращения) направлена офтальмологом в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Из анамнеза известно, что с 2013 г. (36 лет) периодически отмечались «плавающие» помутнения перед правым глазом. В 2022 г. после коронавирусной инфекции появился «туман» перед глазами и произошло резкое снижение зрения. По заключению офтальмолога, в передних отделах обоих глаз воспалительных изменений не выявлено; справа — периваскулярная инфильтрация сетчатки, ретинохориоидальные воспалительные очаги с обеих сторон. Данная картина соответствует двустороннему хориоретиниту, васкулиту сетчатки (задний увеит).

В анамнезе указаний на боль в спине и суставах нет, припухания суставов не отмечала. Псориаза, воспалительных заболеваний кишечника у пациентки и ее родственников не было.

При осмотре патологических изменений позвоночника и суставов, а также кожи, слизистых, внутренних органов не выявлено. В анализе крови — повышение титров антител к вирусу герпеса и цитомегаловирусу. Значимых отклонений в клиническом, биохимическом и иммунологическом анализах крови (включая СРБ, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, АНЦА) не отмечено. HLA-B27 не обнаружен.

Таким образом, у пациентки женского пола ($X_1=0$) с дебютом увеита в возрасте после 30 лет ($X_2=0$), отсутствием HLA-B27 ($X_3=0$), имеется двустороннее ($X_5=0$) хроническое ($X_6=0$) воспаление заднего отдела глаза ($X_4=0$).

Сумма показателей:

$$1,972 \times 0 + 1,476 \times 0 + 1,418 \times 0 + 1,270 \times 0 + 0,668 \times 0 + 0,162 \times 0 = 0$$

Полученное значение соответствует низкой вероятности СпА, причем в данном случае нет никаких клинических признаков, свойственных увеиту при СпА. С учетом отсутствия соответствующих анамнестических и объективных данных дальнейшее инструментальное обследование позвоночника и КПС можно считать малоинформативным. Рекомендованы консультация инфекциониста, лечение и наблюдение у офтальмолога.

Заключение

Совокупность значимых клинических параметров увеита (мужской пол, дебют увеита в возрасте не старше 30 лет, HLA-B27, изолированный ПУ, одностороннее поражение, острое рецидивирующее течение) позволяет количественно определить риск СпА, что способствует своевременной постановке диагноза.

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

- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
- Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): Clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(1):1-2. doi: 10.1080/09273940801899822
- Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:695904. doi: 10.3389/fmed.2021.695904
- Triggianese P, Fatica M, Caso F, Costa L, D'Antonio A, Tasso M, et al. Rheumatologist's perspective on non-infectious uveitis: Patterns from tertiary referral rheumatologic clinics in Italy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9690. doi: 10.3390/ijms24119690
- Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):2-16. doi: 10.1080/09273948.2016.1196713
- 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
- Stübiger N, Farrokhi S, Gkanatsas Y, Deuter C, Kötter I. Clinical aspects, diagnostics and differential diagnostics of uveitis for rheumatologists. *Z Rheumatol*. 2022;81(7):587-595. doi: 10.1007/s00393-022-01243-z
- Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification criteria for spondyloarthritis/HLA-B27-associated anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2021;228:117-125. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.049
- Fernández-Melón J, Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Bonilla-Hernán G, Schlincker A, Fonseca A, et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2004;31(3):524-527.
- Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцев ОА, Разумова ИЮ, Бадюкин ВВ, Эрлес ШФ. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):520-526. [Godzenko AA, Bochkova AG, Romyantseva OA, Razumova IYu, Badokin VV, Erdes ShF. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520-525 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
- Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрлес ШФ. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):304-310. [Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: Epidemiology, clinical picture, and complications. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):304-310 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-304-310
- Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета. Лекция. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):52-58. [Alekbereva ZS. Behcet's disease (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):52-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1202
- Лисицына ТА, Давыдова ГА, Хатагова ЗР, Катаргина ЛА, Алекберова ЗС. Оценка активности увеита с помощью индекса BOS24 у пациентов с болезнью Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):681-686. [Lisitsyna TA, Davydova GA, Khatagova ZR, Katargina LA, Alekbereva ZS. Evaluation of uveitis activity using BOS24 in patients with Behcet's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):681-686 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-681-686
- Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: A rheumatologic perspective. *Arthritis Rheumatol*. 2002;46(2):309-18. doi: 10.1002/art.503
- Rademacher J, Müllner H, Diekhoff T, Haibel H, Igel S, Pohlmann D, et al. Keep an eye on the back: Spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(2):210-219. doi: 10.1002/art.42315
- Chung YM, Liao HT, Lin KC, Lin YC, Chou CT, Chen CH, et al. Prevalence of spondyloarthritis in 504 Chinese patients with HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(2):84-90. doi: 10.1080/03009740802385423
- Huhtinen M, Karma A. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(4):413-416. doi: 10.1136/bjo.84.4.413
- Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1254-1264. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.010
- Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: The DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1990-1995. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205358
- Годзенко АА, Разумова ИЮ, Бочкова АГ. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(6):38-42. [Godzenko AA, Razumova IYu, Bochkova AG. Clinical uveitis evaluation and its value in the diagnosis of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):38-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-519
- 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

Годзенко АА. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>

Разумова ИЮ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>

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

Длительное применение нимесулида при остеоартрите: оценка потребности, эффективности и безопасности. Данные открытого трехмесячного наблюдательного исследования НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты)

А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Полищук¹, А.М. Лиля^{1,2}, Ю.А. Галышева³, Л.Е. Сивордова⁴, Г.В. Любиева⁵, Ю.В. Полякова⁴

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
³ГБУЗ «Областной Гериатрический Центр» 664025, Российская Федерация, Иркутск, ул. Ленина, 20
⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, к. 2
⁵Государственное бюджетное учреждение ростовской области «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-дону 344003, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пр. Ворошиловский, 105

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian

Длительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) может быть целесообразна у пациентов с остеоартритом (ОА), испытывающих хроническую боль.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность нимесулида при 3-месячном лечении остеоартрита.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 282 пациента, из которых 79,4% — женщины (возраст — $54,5 \pm 8,9$ года), с ОА коленного сустава (50,0%), ОА тазобедренного сустава (12,4%) и генерализованным ОА (37,6%). Все больные имели коморбидную патологию, в т. ч. 94,3% — артериальную гипертензию (АГ), 22,7% — сахарный диабет 2-го типа. Все пациенты не менее 3 месяцев испытывали умеренную или сильную боль (≥ 4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) 0–10). Всем пациентам был назначен нимесулид по 100 мг 2 раза в день. При уменьшении боли предлагалось снижение дозы нимесулида до 100 мг в сутки или переход к приему препарата в режиме «по требованию».

Результаты. Через 1 и 3 мес. терапии постоянный прием нимесулида продолжали 82,3 и 49,3% пациентов, прием «по требованию» — 17,4 и 39,7%. Прекратили прием препарата к 3 мес. 11,0% больных, в основном из-за полного или существенного уменьшения боли. Через 1 и 3 мес. у всех пациентов отмечалось значительное улучшение выраженности основных симптомов ОА. Так, боль при движении (по ЧРШ) снизилась с 6,7 до 4,3 и 2,0 соответственно; боль по WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) — с 11,3 до 7,3 и 3,9 соответственно; нарушение функции (ЧРШ) — с 5,4 до 3,4 и 1,6 соответственно; функция по WOMAC — с 38,9 до 25,4 и 14,7 соответственно (по всем параметрам $p < 0,001$). По всем параметрам более чем у 75% больных отмечалось улучшение $\geq 50\%$ от исходного уровня. 83% больных отметили приемлемое для себя состояние симптомов (индекс PASS (Patient Acceptable Symptom State)). Через 3 мес. у пациентов не было отмечено серьезных нежелательных реакций (НР). У 3,9% была отмечена диспепсия, по 3,2% — нарушение стула и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 4,6% — АГ, у 1,1% — гипергликемия. Не было отмечено случаев отмены нимесулида из-за НР.

Заключение. Нимесулид эффективен и относительно безопасен при длительном лечении пациентов с ОА и хронической болью.

Ключевые слова: остеоартрит, НПВП, нимесулид, Найз, длительное применение, эффективность, безопасность

Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Лила АМ, Галышева ЮА, Сивордова ЛЕ, Любиева ГВ, Полякова ЮВ. Длительное применение нимесулида при остеоартрите: оценка потребности, эффективности и безопасности. Данные открытого трехмесячного наблюдательного исследования НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):549–557.

LONG-TERM NIMESULIDE USE IN OSTEOARTHRITIS: ASSESSMENT OF REQUIREMENT, EFFICACY AND SAFETY. DATA FROM THE OPEN-LABEL 3-MONTH OBSERVATIONAL STUDY NORMA (NIMESULIDE IN OSTEOARTHRITIS: VARIOUS MEDICAL ASPECTS)

Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Polishchuk¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Yuliya A. Galysheva³, Larisa E. Sivordova⁴, Galina V. Lyubieva⁵, Yuliya V. Polyakova⁴

Long-term therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be appropriate in patients with osteoarthritis (OA) who have chronic pain.

The aim — to evaluate the efficacy and safety of nimesulide in the 3-month treatment of osteoarthritis.

Material and methods. The study group consisted of 282 patients, 79.4% women (age 54.5 ± 8.9 years), with knee OA (50.0%), hip OA (12.4%) and multi-joint OA (37.6%). All patients had comorbidity, including 94.3% arterial hypertension (AH) and 22.7% type 2 diabetes mellitus. All patients had moderate to severe pain (≥ 4 on a numerical rating scale (NRS 0–10)) for at least 3 months. All patients were prescribed nimesulide 100 mg twice daily. If pain decreased, a reduction in the dose of nimesulide to 100 mg daily or a switch to an on-demand regimen was suggested.

Results. After 1 and 3 months of therapy, 82.3% and 49.3% of patients continued to take nimesulide regularly, and 17.4% and 39.7% continued to take it 'on demand'. 11.0% of patients stopped taking the drug by 3 months, mainly because of pain control or significant pain reduction. In 1 and 3 months all patients showed significant improvement in the severity of the main symptoms of OA. Thus, pain on movement (NRS) decreased from 6.7 to 4.3 and 2.0; WOMAC pain

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

³Regional Geriatric Center
664025, Russian
Federation, Irkutsk,
Lenina str., 20A,

⁴A.B. Zborovsky Research
Institute of Clinical
and Experimental
Rheumatology,
400094, Russian
Federation, Volgograd,
Zemlyachka str., 76

⁵N.A. Semashko Central
City Hospital' in the city
of Rostov-on-Don
344003, Russian
Federation,
Rostov-on-Don,
Voroshilovsky Ave., 105

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

Получена 17.09.2024
Принята 17.09.2024

from 11.3 to 7.3 and 3.9; impaired function (NRS) from 5.4 to 3.4 and 1.6; WOMAC function from 38.9 to 25.4 and 14.7 (for all parameters $p < 0.001$). For all parameters, more than 75% of patients showed improvement $\geq 50\%$ from baseline. 83% of patients reported an acceptable symptom state (PASS). After 3 months, no serious adverse events (AEs) were noted. Dyspepsia was noted in 3.9%, stool disturbance and gastroesophageal reflux disease in 3.2% each, AH in 4.6%, and hyperglycaemia in 1.1%. No withdrawal of nimesulide due to HP was noted.

Conclusion. Nimesulide is effective and relatively safe in the long-term treatment of patients with OA and chronic pain.

Key words: osteoarthritis, NSAIDs, nimesulide, Nise, long-term use, efficacy, safety

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu, Lila AM, Galysheva YuA, Sivordova LE, Lyubieva GV, Polyakova YuV.

Long-term nimesulide use in osteoarthritis: Assessment of requirement, efficacy and safety. Data from the open-label 3-month observational study NORMA (Nimesulide in Osteoarthritis: vaRious Medical Aspects). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):549–557 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-549-557

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — базовое средство для контроля скелетно-мышечной боли, применение которого патогенетически обосновано, а эффективность доказана большим массивом клинических исследований [1]. НПВП были и остаются препаратом выбора для симптоматической терапии остеоартрита (ОА), проявляющегося умеренно выраженной или сильной суставной болью. Использование этого класса анальгетиков занимает одно из центральных мест в отечественных и международных рекомендациях (ACR (American College of Rheumatology), OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases)) по лечению ОА [2–5].

Несмотря на огромный клинический опыт применения НПВП при ОА, до настоящего времени их терапевтический потенциал и безопасность вызывают серьезные вопросы. Так, согласно работе R. Moore и соавт. [6], представляющей метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ($n=3554$), применение различных НПВП (эторикоксиб, целекоксиб, напроксен, ибупрофен) в течение 12 нед. обеспечило снижение боли $\geq 50\%$ от исходного уровня у 40–50% пациентов. При этом плацебо обеспечивало аналогичный результат у 20–25% участников РКИ.

Согласно метаанализу 192 РКИ ($n=102\,829$), проведенному B. da Costa и соавт. [7], НПВП при ОА оказывали статистически более значимое анальгетическое действие, чем максимальные дозы парацетамола (4 г/сут.) и опиоидные анальгетики. В то же время согласно работе L. Puljak и соавт. [8], представляющей метаанализ 36 РКИ ($n=17\,036$) НПВП при ОА, включенных в Кохрановскую библиотеку, эффективность целекоксиба превосходила эффективность плацебо в отношении боли лишь на 3%, в отношении функции — лишь на 4% (абсолютные значения). Но при этом целекоксиб не уступал по своей эффективности другим НПВП, таким как напроксен, ибупрофен и диклофенак. В любом случае авторы считали эффект НПВП при ОА незначительным и не достигающим порога минимального клинического улучшения.

Большой интерес представляет траектория терапевтического действия НПВП. Недавно был опубликован метаанализ 72 РКИ (9 разных НПВП, в среднем — 323 пациента), в своем большинстве имеющих продолжительность до 13 нед. Согласно расчетам авторов, максимум эффекта НПВП приходится на 2-ю неделю приема — стандартизированное различие средних значений (CPC) составило -0.43 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): -0.48 ; -0.38). В дальнейшем уровень эффекта этих препаратов снижался [9]. Следует отметить, что эти выводы не соответствуют длительным исследованиям НПВП. Например, в работе K. Gottesdiener и соавт. [10], где оценивалась эффективность различных доз НПВП, действие этих препаратов действительно нарастало в первые 2 недели, но затем, при наблюдении до 6 нед., эффект не только не снижался, но несколько увеличивался. Весьма показательна работа T. Neogi и соавт. [11], где оценивалась сравнительная эффективность ингибитора фактора роста нервов танизумаба ($n=2996$) и различных НПВП (целекоксиб, напроксен, диклофенак ($n=996$)) в течение 56 нед. Согласно полученным данным, максимум эффекта НПВП по снижению боли приходился на 12–20-ю недели и эффект сохранялся на приемлемом уровне в течение всего периода наблюдения.

В отношении риска развития осложнений НПВП, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), считается, что максимум данных проблем приходится на первые недели использования препаратов [1]. Однако в недавно опубликованной работе C. Zeng и соавт. [12], представляющей метаанализ 122 РКИ ($n=47\,113$), было показано линейное нарастание частоты осложнений со стороны ЖКТ, СССР и летальности в течение наблюдения до 12 мес.

Таким образом, многие аспекты применения НПВП в реальной клинической практике остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. В связи с этим большой интерес представляет оценка различных аспектов терапевтического действия и развития нежелательных реакций (НР) при длительном использовании НПВП.

В качестве конкретного лекарства для настоящего исследования наиболее целесообразным представлялось использовать нимесулид. Этот представитель группы НПВП давно и широко используется в нашей стране и по праву считается одним из препаратов выбора как для лечения острой, так и для контроля хронической боли, в т. ч. при ОА.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность нимесулида при 3-месячном лечении остеоартрита.

Материал и методы

Дизайн исследования. НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты) представляет собой открытое неинтервенционное наблюдательное исследование. В ходе этой работы была проведена проспективная оценка результатов применения нимесулида у больных ОА различной локализации, испытывающих хроническую боль (на протяжении ≥ 3 мес.) умеренной или высокой интенсивности (≥ 4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ 0–10), где 0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль).

Критерии включения в исследование:

1. Диагноз ОА в соответствии с критериями, принятыми Ассоциацией ревматологов России.
2. Пациенты в возрасте до 65 лет.
3. Умеренная или выраженная боль (≥ 4 по ЧРШ) на протяжении не менее 3 мес. до включения в исследование.
4. Наличие коморбидной патологии — контролируемой лекарственной терапией артериальной гипертензии и/или сахарного диабета 2-го типа.
5. Необходимость назначения нимесулида по мнению лечащего врача.
6. Информированное согласие пациента на участие в исследовании НОРМА.

Критерии исключения:

1. Противопоказания для назначения нимесулида.
2. Наличие патологии, требующей, по мнению лечащего врача, локального инъекционного введения глюкокортикоида (ГК).
3. Тяжелая функциональная недостаточность или коморбидная патология, препятствующая визитам пациента.

Нимесулид (препарат Найз®) был предложен пациентам в соответствии с утвержденной Минздравом инструкцией фирмы-производителя и общими рекомендациями по применению НПВП в клинической практике.

Исследуемая группа

Исследуемую группу составили 282 пациента, которые наблюдались в течение 3 мес. Большинство участников исследования составляли женщины средней и старшей возрастной группы, в основном с ОА коленного сустава (КС) или генерализованным ОА (ГОА). Реже были представлены пациенты с ОА тазобедренного сустава (ТБС). Все больные имели коморбидную патологию: подавляющее большинство — артериальную гипертензию, более 1/5 — диспепсию и сахарный диабет 2-го типа (табл. 1).

Рекомендованная терапия

Всем пациентам был рекомендован прием нимесулида (Найз®) в таблетках по 100 мг. При наличии персисти-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы с остеоартритом ($n=282$)

Параметры	Значения
Женский пол, n (%)	224 (79,4)
Возраст (лет)	54,5 $\pm$ 8,9
ИМТ (кг/м ²)	28,3 $\pm$ 5,3
Длительность болезни (лет)	5,0 [3,0; 8,0]
Курение, n (%)	47 (16,8)
Диагнозы, n (%)	
ОА коленного сустава	142 (50,0)
ОА тазобедренного сустава	35 (12,4)
Генерализованный ОА	106 (37,6)
Неспецифическая боль в спине	9 (3,2)
Рентгенологическая стадия, n (%)	
1-я стадия	23 (8,2)
2-я стадия	214 (75,9)
3-я стадия	45 (15,9)
Работает, n (%)	189 (68,0)
Работа офисная	144 (76,2)
Работа физическая	23 (12,2)
Пенсионер	87 (32,0)
Инвалидность, n (%)	18 (6,4)
II группа	2 (0,7)
III группа	16 (5,7)
Коморбидные заболевания, n (%)	
Язвенный анамнез	25 (8,9)
ГЭРБ	43 (15,3)
Диспепсия	60 (21,3)
Метеоризм	34 (12,1)
Артериальная гипертензия	265 (94,3)
СН	29 (10,3)
Хроническая болезнь почек	3 (1,1)
Сахарный диабет 2-го типа	64 (22,7)
Прием антигипертензивных препаратов	258 (93,8)
Прием антитромботических препаратов	7 (2,5)
Прием ингибиторов протонной помпы	64 (23,3)
Прием гипогликемических препаратов	54 (19,6)
Прием дополнительных препаратов в период исследования МДСС	179 (63,5)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОА — остеоартрит; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СН — сердечная недостаточность; МДСС — медленнодействующие симптоматические средства

рующей умеренной/выраженной боли было рекомендовано использовать препарат в максимальной суточной дозе: по 100 мг 2 раза в день. При снижении интенсивности боли или периодическом ее появлении был рекомендован прием нимесулида в режиме «по требованию» (например, 100 мг вечером). При полном/практически полном отсутствии болевых ощущений использование нимесулида следовало прекратить.

Допустимая сопутствующая терапия

В соответствии с наблюдательным характером исследования проводимая терапия соответствовала реальной

клинической практике. Допускалось использование пероральных медленнодействующих симптоматических средств (МДСС), миорелаксантов (при боли в спине), препаратов витаминов группы В, любая терапия коморбидной патологии и нежелательных реакций. Все данные по сопутствующей терапии заносятся в исследовательскую карту.

В ходе исследования проводилась оценка следующих параметров:

- 1) динамика выраженности боли при движении, в покое и ночью по ЧРШ 0–10;
- 2) динамика нарушения функции и утомляемости по ЧРШ 0–10;
- 3) динамика индекса WOMAC боль, скованность, функция, общий;
- 4) удовлетворенность больных своим состоянием (индекс PASS — положительный ответ на вопрос «Считаете ли Вы свое состояние приемлемым, учитывая уровень боли, нарушения функции, усталости и других проявлений болезни?»);
- 5) динамика применения нимесулида (регулярность приема, доза). Этот параметр оценивался на основании данных опроса пациентов на каждом визите («Сколько дней вы принимали нимесулид в начале терапии до стабилизации состояния?» «Как вы принимали препарат в дальнейшем — постоянно или по требованию?» «Если по требованию, то как часто за неделю?»), а также анализа дневника пациента, который должен был заполняться с 1-го по 84-й день исследования;
- 6) динамика лабораторных показателей (гемоглобин, СОЭ по Вестергрену, АЛТ и АСТ, глюкоза);
- 7) развитие любых нежелательных реакций (НР).

Статистическая обработка

Для создания компьютерной базы данных была использована программа Microsoft Excel. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и стандартного пакета для статистического анализа Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде средних значений и соответствующего стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения в группах — как медиана с соответствующим интерквартильным интервалом — Me [25-й; 75-й перцентили]. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный критерий T – Вилкоксона, U -критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Этические аспекты

Настоящее исследование проводилось на основе этических норм Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол № 14 от 15.06.2023 г.).

Результаты

Согласно полученным данным, подавляющее большинство пациентов (82,3%) к 1 мес. наблюдения и почти половина пациентов (49,3%) к 3 мес. наблюдения продолжали постоянный (ежедневный) прием нимесулида. Среди пациентов, перешедших к 3 мес. к приему нимесулида «по требованию», большая часть (57,1%) принимали этот препарат 3–4 раза в нед. (таблица 2).

На фоне проводимой терапии отмечалось существенное улучшение состояния пациентов: достоверное снижение выраженности боли, нарушения функции и усталости, индекса WOMAC и числа пациентов с синовитом КС, $p < 0,05$ (табл. 3, рис. 1).

Таблица 2. Динамика использования нимесулида

Параметры, число (%)	1 мес. (<i>n</i> =282)	3 мес. (<i>n</i> =281)
Не использовали	1 (0,3%)	31 (11,0%)
Постоянный прием	232 (82,3%)	139 (49,3%)
Непостоянный прием / Прием «по требованию»	49 (17,4%)	112 (39,7%)
Непостоянный прием / Прием «по требованию»	49 (100%)	112 (100%)
1–2 раза в нед.	2 (4,1)	15 (13,4%)
3–4 раза в нед.	15 (30,6)	64 (57,1%)
5–6 раз в нед.	32 (65,3)	33 (29,5%)
Причина прекращения приема препарата:	1 (<i>n</i> =1)	31 (<i>n</i> =31)
НР	0	0
отсутствие эффекта	0	0
отсутствие боли	0	23 (74,2%)
уменьшение боли	1 (100%)	6 (19,3%)
Другая причина*	0	2 (6,5%)
Причина перехода на прием «по требованию»	49 (<i>n</i> =49)	112 (<i>n</i> =112)
НР	5 (10,2%)	5 (4,5%)
отсутствие эффекта	3 (6,1%)	1 (0,9%)
отсутствие боли	16 (32,7%)	51 (45,5%)
уменьшение боли	25 (51,0%)	54 (48,2%)
Другая причина*	0	1 (0,9%)

* Опасения развития осложнений со стороны ЖКТ

Таблица 3. Динамика клинических показателей (*n*=282)

Параметры	Исходно	1 мес.	3 мес.
Боль при движении, ЧРШ	6,7±1,6	4,3±1,5*	2,0±1,2*
Боль в покое, ЧРШ	4,5±2,1	2,4±1,7*	0,8±1,1*
Боль ночью, ЧРШ	3,9±2,2	2,1±1,7*	0,7±1,0*
Усталость, ЧРШ	4,7±2,1	2,9±1,6*	1,3±1,2*
Нарушение функции суставов, ЧРШ	5,4±1,9	3,4±1,5*	1,6±1,2*
Сумма баллов WOMAC	54,8±13,7	35,7±13,5*	19,9±12,0*
Боль (сумма баллов)	11,4±3,0	7,3±3,1*	3,9±2,8*
Скованность (сумма баллов)	4,5±1,4	3,0±1,3*	1,7±1,2*
Функции (сумма баллов)	38,9±10,3	25,4±9,9*	14,4±8,6*
Синовит КС, число (%)	112 (39,7)	41 (14,5)*	8 (2,8)*

* $p < 0,001$

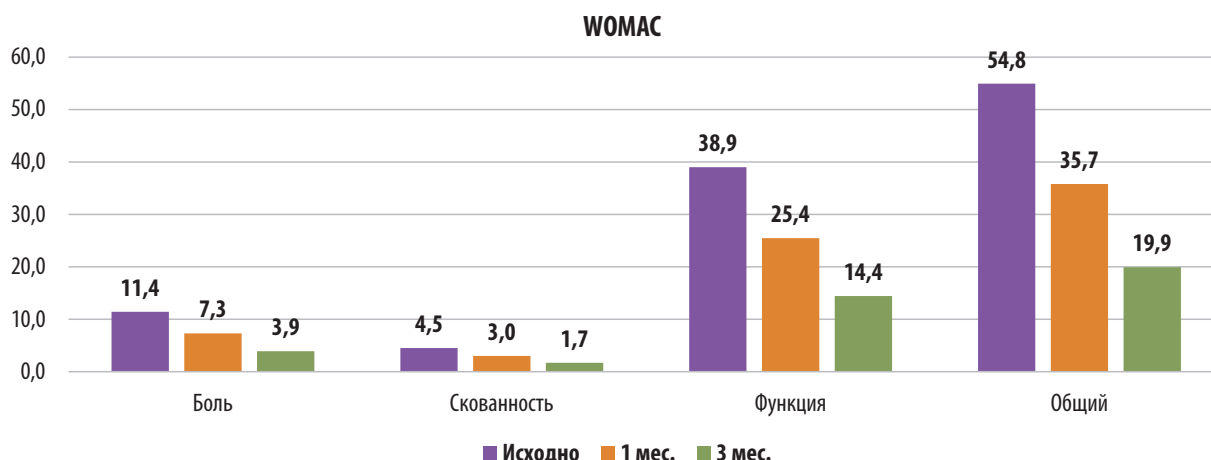


Рис. 1. Динамика индекса WOMAC на фоне приема нимесулида

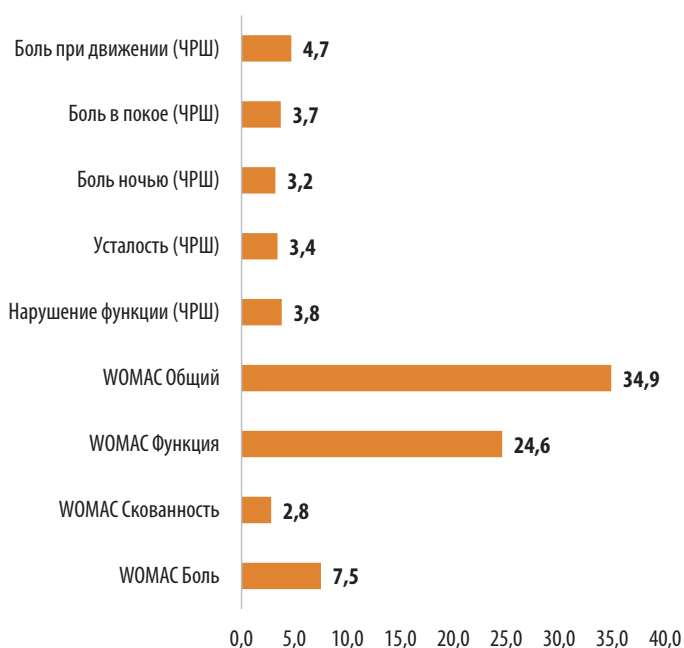


Рис. 2. Различия исходных и конечных показателей (Δ)

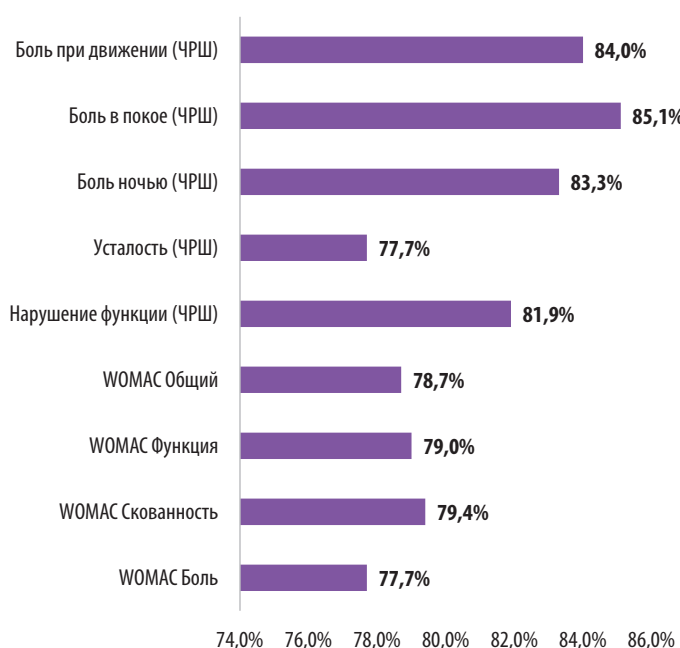


Рис. 3. Число пациентов с улучшением $\geq 50\%$ от исходного уровня через 3 мес. терапии нимесулидом

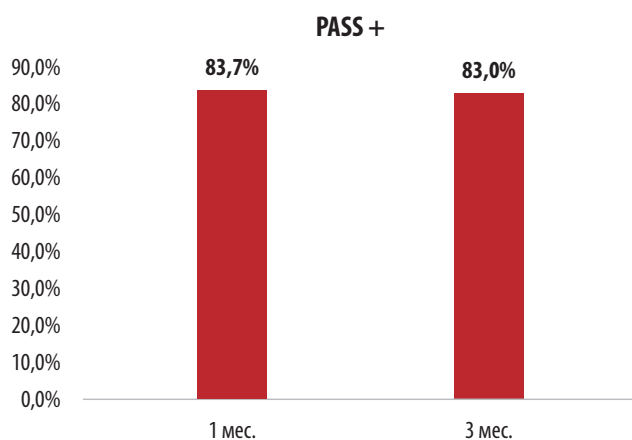


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов своим состоянием (индекс PASS) на фоне проводимой терапии

Различия между клиническими показателями исходно и через 3 мес. (дельта, Δ) было статистически достоверным по всем параметрам, $p < 0,001$ (рис. 2).

По всем оцениваемым параметрам через 3 мес. у подавляющего большинства пациентов отмечалось значимое ($\geq 50\%$ от исходного уровня) улучшение (рис. 3).

Мы оценили суммарный результат лечения с использованием индекса PASS (состояние симптомов, приемлемое для пациентов). Через 1 и 3 мес. положительный PASS был зафиксирован у подавляющего большинства пациентов (рис. 4).

Нами была проведена дополнительная оценка эффективности лечения в зависимости от диагноза: ОА КС, ОА ТБС и ГОА.

К 3 мес. наблюдения во всех подгруппах пациентов с различной локализацией ОА отмечалось существенное улучшение по исследуемым клиническим параметрам.

Таблица 4. Различие исходных и конечных показателей (Δ) в подгруппах ОА КС, ОА ТБС и ГОА

Параметры	ОАКС (n=138)	ОАТБС (n=35)	ГОА (n=106)	$p_{1-2}/p_{1-3}/p_{2-3}$
Δ Боль при движении, ЧРШ	5,1 $\pm$ 2,2	4,7 $\pm$ 1,7	4,2 $\pm$ 2,0	1,0/ 0,01 /0,52
Δ Боль в покое, ЧРШ	4,1 $\pm$ 2,3	3,6 $\pm$ 2,2	3,1 $\pm$ 2,0	0,87/ 0,00 /0,47
Δ Боль ночью, ЧРШ	3,8 $\pm$ 2,3	3,4 $\pm$ 2,0	2,4 $\pm$ 2,0	1,00/ 0,00 / 0,04
Δ Усталость, ЧРШ	3,8 $\pm$ 2,2	3,7 $\pm$ 2,1	2,7 $\pm$ 2,4	1,00/ 0,00 /0,06
Δ Нарушение функции суставов, ЧРШ	4,2 $\pm$ 2,0	3,9 $\pm$ 1,8	3,1 $\pm$ 1,9	1,00/ 0,00 /0,14
Δ Сумма баллов WOMAC	36,1 $\pm$ 12,6	34,9 $\pm$ 10,5	33,4 $\pm$ 12,9	1,00/0,48/1,00
Δ Боль (сумма баллов)	7,9 $\pm$ 3,2	7,4 $\pm$ 3,0	7,2 $\pm$ 3,2	0,98/0,21/1,00
Δ Скованность (сумма баллов)	2,9 $\pm$ 1,5	3,1 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 1,4	1,00/0,18/0,12
Δ Функции (сумма баллов)	25,2 $\pm$ 9,2	24,3 $\pm$ 7,1	23,7 $\pm$ 9,5	1,00/0,86/1,00

При этом различие между исходными параметрами и их значением через 3 мес. (Δ) было достоверно выше в подгруппе ОА КС, чем ГОА, по таким показателям, как боль при движении, в покое и ночью, усталости и нарушения функции (табл. 4).

Был проведен анализ динамики уровня лабораторных показателей (на момент включения в исследование и через 3 мес.). Согласно полученным данным, существенной негативной динамики всех оцениваемых лабораторных параметров не отмечалось. Более того, на фоне проводимого лечения отмечалось достоверное снижение уровня СОЭ (табл. 5).

Через 3 мес. наблюдения у 9,9% пациентов отмечалось повышение АЛТ/АСТ выше нормального уровня. При этом ни у одного пациента не отмечалось повышения АЛТ/АСТ более чем 2 нормальных значений.

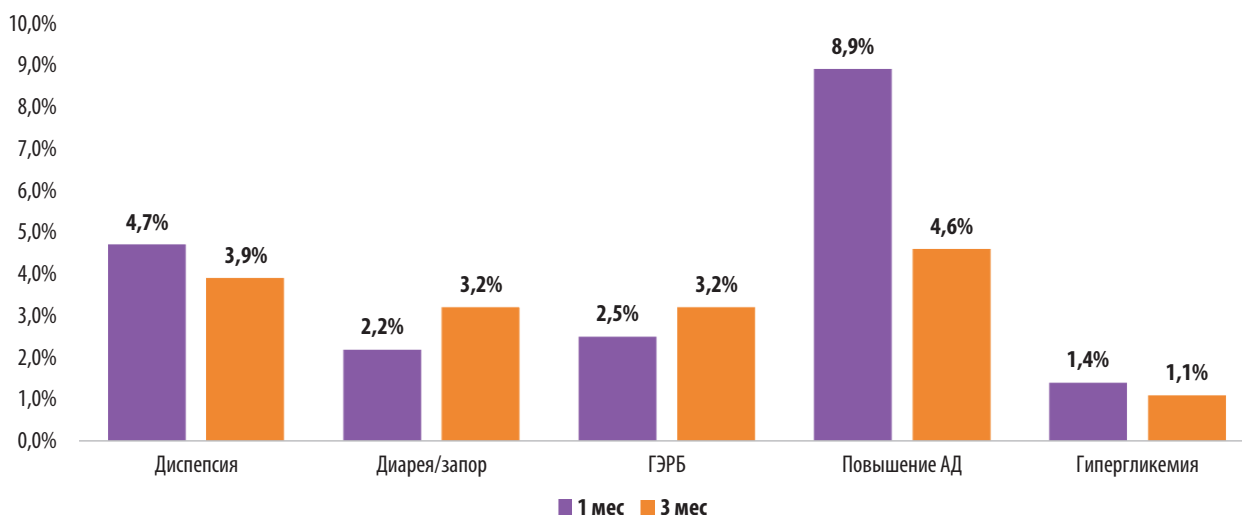
Таблица 5. Динамика лабораторных показателей в процессе лечения

Параметры	До лечения	После лечения	P
Гемоглобин, г/л	133,3 $\pm$ 11,4	132,7 $\pm$ 13,0	0,450
АЛТ, Ед/л	24,8 $\pm$ 11,03	25,5 $\pm$ 8,3	0,173
АСТ, Ед/л	24,1 $\pm$ 10,4	25,3 $\pm$ 7,9	0,065
Глюкоза, ммоль/л	5,34 $\pm$ 1,21	5,25 $\pm$ 0,92	0,163
СОЭ, мм/ч	18,0 $\pm$ 9,3	13,5 $\pm$ 5,7	0,000

На фоне проводимой терапии отмечались НР, однако их выраженность в основном была слабой и не требовала каких-либо терапевтических мероприятий. При развитии умеренно выраженных НР для их контроля проводилась кратковременное прерывание приема нимесулида, назначение ИПП при диспепсии и коррекция антигипертензивной терапии при повышении артериального давления. Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа дестабилизация уровня глюкозы в крови была отмечена у 4 больных через 1 мес. и 3 больных через 3 месяца наблюдения. При этом только 1 пациент отметил данную НР и на 2-м, и на 3-м визите. Серьезных НР, потребовавших госпитализации и специального лечения, не отмечалось (рис. 5).

Обсуждение

Согласно полученным данным, препарат Найз® показал себя весьма эффективным средством для контроля боли при ОА. Существенное ($\geq 50\%$) уменьшение интенсивности болевых ощущений и других проявлений болезни (усталость и нарушение функции), а также всех параметров индекса WOMAC через 3 мес. лечения было отмечено у $>75\%$ пациентов. Подавляющее большинство (83%) пациентов после курса терапии считали состояние своих симптомов приемлемым (PASS+).

**Рис. 5.** НР на фоне лечения нимесулидом

Нимесулид также демонстрировал значимый противовоспалительный эффект. Так, исходно синовит КС был отмечен у 39,7% пациентов, к концу периода наблюдения он сохранялся лишь у 2,8% больных.

Полученные нами данные подтверждают результаты серии зарубежных исследований, в которых также изучалась эффективность нимесулида при длительном применении. Так, в работе R. Dreiser и D. Benevelli [13] нимесулид показал высокий терапевтический потенциал и безопасность при использовании ≥ 1 года у 134 пациентов с ОА. Нимесулид также продемонстрировал хороший анальгетический и противовоспалительный эффект в исследовании P. Blandi и соавт. [14], в ходе которой данный препарат назначался на 3 мес. 40 больным ОА. Вероятно, наиболее крупным из длительных клинических испытаний нимесулида при ОА следует считать работу W. Krieger и соавт. [15], в ходе которой этот препарат в дозе 200 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут были использованы у 370 пациентов. Продолжительность терапии составила 12 мес. К концу периода наблюдения интенсивность боли снизилась в группе нимесулида на 24,4%, напроксена — на 19,9%. Хорошую и отличную оценку препаратам дали 59,3 и 56,4% больных. При этом НР со стороны ЖКТ в группе нимесулида наблюдались достоверно реже: у 47,5 и 54,5% пациентов соответственно.

Следует отметить, что результаты лечения существенно возрастали за период наблюдения: динамика боли, нарушения функции и усталости (ЧРШ), а также всех показателей индекса WOMAC через 3 мес. терапии были существенно выше, чем при оценке через 1 мес.

На самом деле мнение о том, что максимальный эффект НПВП отмечается в первые 2 нед., а затем результаты лечения снижаются, представляется достаточно спорным. В качестве примера иной динамики можно привести 138-нед. исследование J. Reginster и соавт. [16], в ходе которого проводилось сопоставление эторикоксиба 60 мг и напроксена 1000 мг у 997 больных ОА. Через 12 нед. интенсивность боли (100-мм ВАШ) снизилась на 26,4 и 26,5 мм, через 52 нед. — на 27,6 и 27,8 мм соответственно. Весьма показательны данные исследования DISSCO, в ходе которого сравнивалось терапевтическое действие НПВП (целекоксиб) и МДСС (диацереин) у 288 больных ОА. Снижение индекса WOMAC боль в группе НПВП (исходно 28,7) через 60 дней составило -9,6; через 120 дней -10,5, через 180 дней -10,0, т. е. эффект препарата в течение 6 мес. лечения не только не уменьшался, но даже нарастал [17].

Любопытно отметить, что к концу 1 мес. практически все пациенты в исследуемой группе продолжали прием нимесулида (причем большинство ежедневно), а к 3 мес. прием продолжали 89% (из них 49,3% — постоянно). Этот факт указывает на наличие потребности в длительном использовании НПВП у подавляющего большинства пациентов с хронической болью. Следует напомнить, что в настоящее исследование включались пациенты с исходной персистенцией умеренно выраженной или сильной боли ≥ 3 мес.

Тот факт, что многие пациенты с ОА нуждаются в длительном приеме НПВП, подтверждается многими продолжительными исследованиями данных препаратов. Вероятно, наиболее показательным здесь будет масштабная работа MEDAL, в ходе которой 23 504 больных ОА и ревматоидным артритом в течение 18 мес. получали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сут.

Среди больных ОА через 12 мес. число принимавших эторикоксиб составило 69,6%, диклофенак — 66,5% от исходного числа. При этом выпадение примерно 30% больных было связано как с НР, так и отсутствием необходимости дальнейшего приема препарата (купирование боли) [18].

Нами был отмечен несколько более низкий результат при лечении больных ОА ТБС в сравнении с ОА КС. Это касается параметров боли, функции и усталости, но не показателей WOMAC. Вероятно, ОА ТБС характеризуется более серьезными структурными и биомеханическими нарушениями, что приводит к более стойким болевым ощущениям. Несомненно, данный факт требует дальнейшего анализа и осмысления.

Важным аспектом настоящей работы стала оценка безопасности нимесулида при его использовании в течение 3 мес. Необходимо отметить, что в ходе исследования не наблюдалось эпизодов серьезных осложнений или выпадения пациентов из-за НР. Хотя определенное число больных отмечали развитие НР, однако из-за их умеренной или слабой выраженности никто из участников исследования не отказывался от лечения нимесулидом (только 1,7% пациентов перешли на прием «по требованию»).

Тот факт, что НР отмечались достаточно редко, представляется особенно интересным, учитывая серьезный коморбидный фон. Так, практически все пациенты имели артериальную гипертензию (94,3%), каждый пятый — СД 2-го типа (22,7%). При этом дестабилизация АД была отмечена через 3 мес. лишь у 4,6%, а гипергликемия — у 1,1% пациентов.

Не было отмечено негативной динамики лабораторных показателей. Повышение АЛТ/АСТ было зафиксировано менее чем у 10% больных, причем ни в одном случае уровень этих ферментов не превысил 2-кратного значения нормы, т. е. не соответствовал значимому осложнению.

Вообще хорошая переносимость — одно из главных достоинств нимесулида. Так, данный факт наглядно демонстрирует популяционное исследование FVG-GI, проведенное итальянскими учеными J. Castellsague и соавт. [19]. В анализ были включены 588 827 лиц, принимавших НПВП, среди которых был отмечен 3031 эпизод ЖКТ-кровотечений за 2001–2008 гг. Отношение шансов (ОШ) для риска данного осложнения составило у принимавших нимесулид 1,53; диклофенак — 3,24, мелоксикам — 4,47, кетопрофен — 5,45. Довольно низкий риск развития инфаркта миокарда у принимавших нимесулид — ОШ 1,12 (95% ДИ 1,03–1,22) был показан в масштабном исследовании G. Masclee и соавт. [20], в котором кардиоваскулярные осложнения исследовались в популяции 4 европейских стран (всего 8,5 млн пациентов).

Российские данные также подтверждают хороший профиль безопасности нимесулида. Это показывает методический обзор 21 исследования, проведенного в 1995–2009 гг., где нимесулид сравнивался с другими НПВП ($n=2116$). Было зафиксировано, что частота НР оказалась достоверно ниже в группе нимесулида, чем препаратов сравнения: диспепсия — 9,1 и 10,8%, язвы желудка — 1,6 и 10,6%, артериальная гипертензия — 1,6 и 5,5%, нарушение функции печени — 0,9 и 2,5% [21].

Таким образом, длительная (3 мес.) терапия нимесулидом может быть целесообразна у большей части пациентов с ОА, испытывающих хроническую боль. Препарат Найз® обеспечивает существенное уменьшение боли, снижение утомляемости и улучшение функции. При этом

нимесулид (Найз®) хорошо переносится и редко вызывает НР (слабо или умеренно выраженные), даже у пациентов с коморбидной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Технический организатор исследования — компания АО «Астон Консалтинг». Авторы

несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Предоставленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3): 247–265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265 (In Russ.).] doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
2. Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106–116. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106–116. (In Russ.)] doi: [10.14412/1996-7012-2022-6-106-116](http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-106-116)
3. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaber C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220–233. doi: [10.1002/art.41142](http://dx.doi.org/10.1002/art.41142). Epub 2020 Jan 6.
4. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–1589. doi: [10.1016/j.joca.2019.06.011](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011). Epub 2019 Jul 3.
5. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337–350. doi: [10.1016/j.semarthrit.2019.04.008](http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008). Epub 2019 Apr 30.
6. Moore RA, Moore OA, Derry S, Peloso PM, Gammaitoni AR, Wang H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb; 69(2):374–379. doi: [10.1136/ard.2009.107805](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.107805). Epub 2009 Apr 12.
7. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, Bobos P, Gao L, Kiyomoto HD, Montezuma T, Almeida MO, Cheng PS, Hincapié CA, Hari R, Sutton AJ, Tugwell P, Hawker GA, Jüni P. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: [10.1136/bmj.n2321](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2321).
8. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobovic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22;5(5):CD009865. doi: [10.1002/14651858.CD009865.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009865.pub2). PMID: 28530031; PMCID: PMC6481745.
9. Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, McAlindon TE, Bannuru RR. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5):641–651. doi: [10.1002/acr.23884](http://dx.doi.org/10.1002/acr.23884).
10. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, DeTora L, Curtis S, Geissler L, Gertz BJ; Protocol 007 Study Group. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Sep;41(9):1052–1061. doi: [10.1093/rheumatology/41.9.1052](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.9.1052)
11. Neogi T, Hunter DJ, Churchill M, Shirinsky I, White A, Guermazi A, et al. Observed efficacy and clinically important improvements in participants with osteoarthritis treated with subcutaneous tanezumab: results from a 56-week randomized NSAID-controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2022 Mar 29;24(1):78. doi: [10.1186/s13075-022-02759-0](http://dx.doi.org/10.1186/s13075-022-02759-0)
12. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, Yang Z, Sarmanova A, Zhang Y, Wei J, Kaur J, Li X, Lei G, Zhang W. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;29(9):1242–1251. doi: [10.1016/j.joca.2021.06.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2021.06.004). Epub 2021 Jun 24.
13. Dreiser RL, Benevelli DC. Long term tolerability profile of nimesulide in the treatment of osteoarthritis. *Drugs*. 1993;46 Suppl 1:270–1274. doi: [10.2165/00003495-199300461-00068](http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199300461-00068). PMID: 7506188.
14. Bardi P, Gatti F, Auteri A, Di Perri T. Effectiveness and tolerability of nimesulide in the treatment of osteoarthritic elderly patients. *Int J Tissue React*. 1992;14(5):263–268. PMID: 1300312.
15. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, Lehnhardt K, Macciocchi A, Moresino C, Pawlowski C. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001 Oct;55(8):510–514. PMID: 11695069.
16. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, Reicin AS. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945–951. doi: [10.1136/ard.2006.059162](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.059162). Epub 2006 Dec 1.
17. Pelletier JP, Raynauld JP, Dorais M, Bessette L, Dokoupilova E, Morin F, Pavelka K, Paiement P, Martel-Pelletier J; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3858–3868. doi: [10.1093/rheumatology/keaa072](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa072)
18. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, Connors L, Kaur A, Curtis S, Laine L, Cannon CP. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):425–432. doi: [10.1093/rheumatology/kep005](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep005). Epub 2009 Feb 17.

19. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F, Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Apr;22(4):365-375. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
20. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, Kollhorst B, Lucchi S, Perez-Gutthann S, Romio S, Schade R, Schink T, Schuemie MJ, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Valkhoff VE, Villa M, Sturkenboom MCJM. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746.
21. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95. 21. [Karateev AE. Russian experience with nimesulide: a review of clinical trials. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89–95. (In Russ.)].

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

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

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

Галышева Ю.А. <https://orcid.org/0009-0009-3384-2080>

Сивордова Л.Е. <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Любиева Г.В. <https://orcid.org/0009-0008-6439-0710>

Полякова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

Современные подходы в хирургии ревматоидной кисти: результаты мягкотканых стабилизирующих операций по транспозиции сухожилий длинного лучевого и локтевого разгибателей запястья

А.В. Розов¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, Е.И. Бялик¹

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

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

Контакты: Розов Александр Валерьевич, rozovvv@bk.ru
Contacts: Aleksander Rozov, rozovvv@bk.ru

Поступила 20.06.2024
Принята 17.09.2024

Актуальность. Распространенность ревматоидного артрита (РА) и связанная с ним инвалидизация в результате поражения суставов кисти являются актуальными вопросами как ревматологии, так и ревмоортопедии. Наиболее распространенные хирургические методики для коррекции развивающихся на фоне РА деформаций суставов кисти являются травмирующими и не позволяют полноценно восстановить качество жизни пациентов. В последние годы активно разрабатываются новые суставосберегающие методики, позволяющие сохранить функцию кисти и предотвратить развитие ее тяжелых деформаций.

Цель исследования — сравнение результатов мягкотканых стабилизирующих операций по транспозиции сухожилий длинного лучевого и локтевого разгибателей запястья и артротомии лучезапястного сустава у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В исследование вошли 69 больных, прооперированных в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с 2018 по 2023 г., 24 из которых выполнена транспозиция длинного лучевого и локтевого разгибателей запястья (ECU+ECRL, extensor carpi ulnaris + extensor carpi radialis longus) с их последующим тенodesом. Контрольную группу составили 45 пациентов, которым выполнялся артротомия лучезапястного сустава. Для оценки функционального статуса до и после операции использовался опросник DASH (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand), для оценки качества жизни — индекс EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions), для оценки боли — визуальная аналоговая шкала (ВАШ), активность заболевания оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28). Средний период наблюдения за пациентами после операции составил 6 месяцев.

Результаты. Функциональный статус после операции, оцениваемый по шкале DASH, был статистически значимо лучше в группе пациентов, которым выполнялась транспозиция ECU+ECRL, по сравнению с контрольной группой артротомии лучезапястного сустава: средний счет по DASH составил 39,4±10,1 и 46,4±15,8 балла соответственно ($p<0,05$). В обеих группах отмечалось уменьшение боли по ВАШ, а также улучшение качества жизни. В группе пациентов с транспозицией ECU + ECRL, выполненной на II–III стадиях поражения запястья по Larsen функциональный статус кисти по DASH после операции был значительно лучше по сравнению с пациентами, которым транспозиция сухожилий проводилась на IV–V стадиях поражения запястья: медиана счета по DASH составила 38 и 48 баллов соответственно.

Выводы. Сухожильная транспозиция ECU+ECRL является эффективным методом стабилизации суставов запястья и коррекции деформаций кисти, однако имеет ряд ограничений, самым главным из которых является степень поражения суставов запястья и выраженность деформаций. Эффективность мягкотканых методик значительно снижается при выполнении оперативных вмешательств на IV и V стадиях поражения кисти по Larsen.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ревматоидная кисть, хирургия кисти, ревмоортопедия
Для цитирования: Розов АВ, Ли́ла АМ, Бялик ЕИ. Современные подходы в хирургии ревматоидной кисти: результаты мягкотканых стабилизирующих операций по транспозиции сухожилий длинного лучевого и локтевого разгибателей запястья. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):558–563.

MODERN APPROACHES IN RHEUMATOID HAND SURGERY: RESULTS OF SOFT TISSUE STABILIZING OPERATIONS FOR TRANSPOSITION OF THE TENDONS OF THE LONG RADIAL AND ULNAR EXTENSORS OF THE WRIST

Aleksander V. Rozov¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Evgeny I. Byalik¹

Background. The prevalence of rheumatoid arthritis (RA) and associated disability as a result of a joint damage is a pressing issue in both rheumatology and rheumoorthopedics. The most common surgical techniques for correcting wrist deformities are traumatic and do not allow fully restoring the life quality of patients. In recent years, new joint-saving techniques have been actively developed to preserve hand function and prevent the development of severe deformities.

The aim of the study — to compare the results of soft tissue stabilizing operations and arthrodesis of the wrist joint in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. The study included 69 patients operated on at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in the period from 2018 to 2023. 24 patients underwent transposition of the long radial wrist extensor and ulnar wrist extensor (ECU+ECRL, extensor carpi ulnaris + extensor carpi radialis longus) with subsequent tenodesis. The control group consisted of 45 patients who underwent arthrodesis of the wrist joint. The DASH (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) questionnaire was used to assess functional status before and after surgery. To assess quality of life we used EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions) index, pain — visual analogue scale (VAS), disease activity was assessed using the DAS28 (Disease Activity Score 28) index. The average follow-up period for patients after surgery was 6 months.

Results. The functional status of patients after surgery, assessed by the DASH scale, was significantly better in the group of patients who underwent transposition of the tendons of the long radial wrist extensor and ulnar wrist extensor (39.41 ± 10.17 compared to the control group of wrist arthrodesis – 46.4 ± 15.8 ; $p < 0.05$). In both groups, there was a positive dynamics of pain according to VAS, as well as an improvement in the quality of life. In the group of patients with transposition of ECU+ECRL, performed at early Rg. stages (Larsen II, III) the functional status of the hand according to DASH after surgery was significantly better compared to patients who underwent tendon transposition at stages IV–V.

Conclusions: ECU+ECRL tendon transpositions are an efficient method for stabilizing the wrist joints and correcting hand deformities, but they have a number of limitations, the most important of which is the degree of damage to the wrist joints and the severity of the deformities. The effectiveness of soft tissue techniques is significantly reduced when performing surgical interventions on stages IV and V according to Larsen.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid hand, hand surgery, rheumoorthopedics

For citation: Rozov AV, Lila AM, Byalik EI. Modern approaches in rheumatoid hand surgery: Results of soft tissue stabilizing operations for transposition of the tendons of the long radial and ulnar extensors of the wrist. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):558–563 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-558-563

Введение

Кисть является важнейшим отделом верхней конечности, обеспечивая хватательную функцию и позволяя человеку осуществлять повседневную и профессиональную деятельность. Высокая функциональность кисти обеспечивается сложным анатомическим устройством этой области.

По данным Американской ассоциации ортопедов, ревматоидный артрит (РА) и связанное с ним поражение кисти являются одними из наиболее частых причин инвалидизации пациентов [1].

Кисть и запястье в частности являются областями, которые чаще всего поражаются при РА [2]. Самый распространенный вариант дебюта РА начинается с поражения пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, лучезапястного суставов и суставов запястья [3].

Типичными жалобами пациентов являются отек и боль в области сустава, нарушение локомоторной функции [3, 4]. Повреждение запястья и лучезапястного сустава в большинстве случаев протекает по характерному сценарию: на фоне синовита лучезапястного сустава происходит растяжение капсульно-связочного аппарата дистального лучелоктевого сочленения с последующим подвывихом головки локтевой кости. В результате формируется вывих локтевого разгибателя запястья в ладонную сторону, и он начинает работать как сгибатель запястья. Лучевые разгибатели запястья, «потеряв» антагониста в виде локтевого разгибателя запястья, отклоняют кисть в лучевую сторону, и, как следствие, развивается подвывих разгибателей пальцев кисти в локтевую сторону – кисть приобретает характерную форму [5] (рис. 1).

Можно видеть, что пусковым моментом в патогенезе повреждения кисти являются поражение запястья и вывих локтевого разгибателя запястья с развитием сухожильно-мышечного дисбаланса [6].

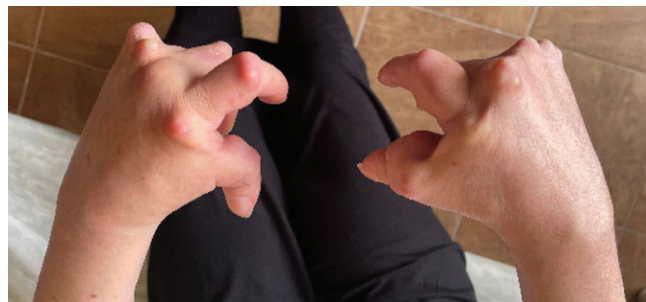


Рис. 1. Тяжелая степень поражения суставов запястья на фоне нелеченного ревматоидного артрита (фото автора – с разрешения пациента)

В результате такой деформации возникает выраженное нарушение функции кисти, которое может быть скорректировано лишь хирургическим путем.

Наиболее распространенной операцией у пациентов с ревматоидным поражением запястья является артродез лучезапястного сустава, имеющий ряд недостатков, наиболее значимым из которых является отсутствие движений в артродезированном суставе [7]. В последние годы все большее распространение получают стабилизирующие суставосберегающие операции на суставах запястья, позволяющие в той или иной степени сохранить сгибание, разгибание и ротационные движения кисти [8, 9]. Они могут применяться на ранних стадиях заболевания и помогают предотвратить развитие выраженных ее деформаций [10].

В настоящее время наиболее эффективными хирургическими методами предотвращения развития тяжелых деформаций являются сухожильные трансферы [11]. В травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» нами выполняются мягкотканые стабилизирующие суставосберегающие операции в объеме тенотомии сухожилий длинного лучевого разгибателя запястья и локтевого разгибателя запястья (транспозиция ECU+ECRL, extensor carpi ulnaris + extensor carpi radialis longus) с целью стабилизации запястья и выведения проксимального ряда костей запястья из ладонного подвывиха. Важным преимуществом мягкотканой методики стабилизации запястья по сравнению с артродезом является сохранение подвижности в лучезапястном суставе.

Цель исследования – сравнение результатов мягкотканых стабилизирующих операций по транспозиции сухожилий длинного лучевого разгибателя запястья и локтевого разгибателя запястья и артродеза лучезапястного сустава у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы

В исследование включено 69 пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с достоверным диагнозом РА с поражением кисти и лучезапястного сустава, которым было рекомендовано оперативное лечение кисти на основании наличия двух или более из следующих критериев:

1. Деформация дистальных отделов кисти: ульнарная девиация пальцев, радиальная девиация карпально-метакарпального блока, деформации пальцев по типу шеи лебедя или бутоньерки.
2. Счет по DASH (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) ≥ 50 баллов.
3. Боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 4 см.

Для стабилизации суставов запястья 24 пациентам была выполнена мягкотканная операция в объеме транспозиции ECU+ECRL с последующим тенodesом длинного лучевого разгибателя запястья и локтевого разгибателя запястья, разработанная в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». На вышеописанную методику оформлена заявка на патент № 2826760 от 16.09.2024.

Суть методики заключается в выполнении через стандартный тыльный доступ к лучезапястному суставу (рис. 2) мобилизации и выведения сухожилия локтевого разгибателя из ладонного подвывиха с его фиксацией к длинному лучевому разгибателю (рис. 3), что увеличивает тягу сухожилий разгибателей в тыльную сторону и тем самым выводит проксимальный ряд костей запястья из ладонного подвывиха, а также создает эффект ортезирования запястья, увеличивая его стабильность. В результате восстанавливается высота запястья в сагитальной плоскости и устраняется мышечно-сухожильный дисбаланс со стороны разгибателей, что прерывает патогенетическую цепочку развития деформаций дистальных отделов кисти.

Контрольную группу составили 45 больных, которым выполнялся артродез лучезапястного сустава. Обе группы были сравнимы по исходному функциональному ста-

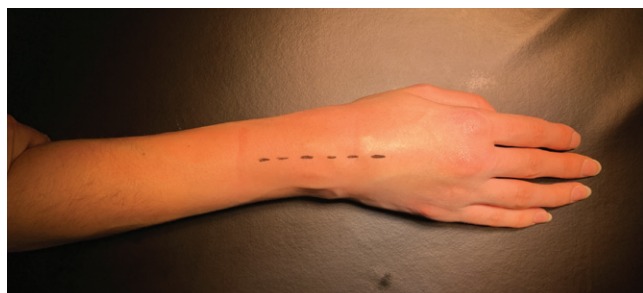


Рис. 2. Стандартный доступ к лучезапястному суставу для выполнения сухожильного трансфера



Рис. 3. Интраоперационная картина трансфера сухожилий длинного лучевого и локтевого разгибателей запястья после мобилизации сухожилий

тусу, полу, возрасту, длительности заболевания и проводимой терапии (табл. 1). В послеоперационном периоде всем пациентам проводится иммобилизация лучезапястного сустава жестким ортезом без ограничения подвижности в пальцах кисти в течение 4 недель.

Все пациенты были серопозитивны по ревматоидному фактору, большинство из них (94,2%) были женщины, возраст больных составлял в среднем $44,9 \pm 14,4$ года, длительность заболевания варьировала от 4 до 8 лет.

Рентгенологическая стадия поражения запястья определялась по классификации Larsen 1977 г. [12], которая включает пять стадий поражения суставов запястья, выделенных на основании степени сужения суставных щелей и выраженности костной деструкции. У 8,7% была II стадия, у 31,9% — III стадия, у 42,0% — IV стадия, у 17,4% — V стадия поражения суставов запястья по Larsen. Перед операцией также учитывались имеющиеся деформации кисти: радиальная девиация карпально-метакарпального блока имела у 14,3%, ульнарная девиация пальцев — у 10,7%, подвывихи/вывихи пястно-фаланговых суставов — у 78,5% пациентов.

Для оценки функции лучезапястного сустава использовался опросник DASH [13]. Опросник включает 38 вопросов в отношении функционального статуса в бытовой и профессиональной деятельности. Результат вычисляется по формуле:

$$\left(\frac{\text{сумма } n \text{ ответов}}{n} \times 25 \right) - 1.$$

Максимальный счет составляет 100 баллов. При этом чем он выше, тем хуже функциональное состояние кисти.

Счет по шкале DASH к моменту операции варьировал от 56 до 74 баллов, что соответствовало неудовлетворительному функциональному статусу пациентов.

Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [14] и составила в среднем $5,0 \pm 0,6$ см.

Объем движений в суставах кисти оценивался с помощью ручного угломера. Средний объем сгибания до операции в группе пациентов, которым выполнялся артродез, составил $26,25^\circ$, разгибания — $15,45^\circ$, суммарный объем пронации и супинации предплечья (СОПСР) — $134,2^\circ$. В группе с мягкоткаными методиками данные показатели составили $37,36^\circ$, $22,9^\circ$ и $164,2^\circ$ соответственно. По этим параметрам группы были сопоставимы.

Активность РА оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28) [15]: большинство больных имели умеренную или низкую степень активности заболевания ($66,7$ и $24,6\%$ соответственно), у 6 (8,7%) пациентов операция выполнялась в период высокой активности. По данным денситометрии, у 30,4% выявлена остеопения, у 15,9% — остеопороз.

Перед проведением операции все пациенты получали антиревматическую терапию: 94,20% — нестероидные противовоспалительные препараты; 57,97% — метотрексат ($n=40$); 21,73% — лефлуномид ($n=15$); 14,49% — сульфасалазин ($n=10$); 14,49% — плаквенил ($n=10$). 39 (59,52%) пациентов принимали глюкокортикоиды в средней дозировке 5 мг/сут. в пересчете на преднизолон. В периоперационном периоде базисные противовоспалительные препараты не отменялись. 11 (15,94%) пациентов нуждались в применении генно-инженерных биологических препаратов, одно введение которых перед операцией было отменено.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Показатели	Транспозиция ECU+ECRL – основная группа (n=24)	Артродез – группа контроля (n=45)	p
Пол (мужской/женский), n (%)	2 (8,33) / 22 (91,67)	2 (4,44) / 43 (95,56)	0,517
Возраст (годы), M±SD	47,16±6,50	43,62±13,18	0,488
Длительность заболевания (годы), M±SD	5,01±1,07	6,08±2,63	0,374
Активность заболевания по DAS28, n (%)			
ремиссия	0	0	–
низкая	9 (41,6)	11 (24,4)	0,274
умеренная	14 (50,0)	29 (64,4)	0,652
высокая	1 (9,09)	5 (11,1)	0,513
МПКТ, n (%)			
нормальная	11 (45,8)	26 (57,7)	0,371
остеопения	9 (37,5)	12 (26,6)	0,503
остеопороз	4 (16,6)	7 (15,5)	0,544
Рентгенологическая стадия поражения суставов запястья (по Larsen), n (%)			
I	0	0	–
II	3 (12,5)	3 (6,6)	0,908
III	9 (37,5)	13 (28,8)	0,563
IV	11 (45,8)	18 (40,0)	0,749
V	1 (4,1)	11 (24,4)	<0,05

Примечание: ECU+ECRL – длинный лучевой разгибатель запястья + локтевой разгибатель запястья (extensor carpi ulnaris + extensor carpi radialis longus); DAS28 – Disease Activity Score 28; МПКТ – минеральная плотность костной ткани

Для оценки качества жизни (КЖ) применялся опросник EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions) [16]. До операции КЖ пациентов, которым проводилась транспозиция ECU+ECRL и артрорез, существенно не различалось (индекс EQ-5D – 0,128 и 0,151 соответственно; $p>0,05$).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США) с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M\pm SD$), медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили].

Результаты

В послеоперационном периоде после 6 месяцев наблюдения среднее значение счета по DASH в основной группе составило $39,41\pm 10,17$, в группе артрореза – $46,40\pm 15,80$ балла ($p>0,05$) (рис. 4).

В группе пациентов с транспозицией сухожилий послеоперационный объем движений в лучезапястном суставе оказался статистически значимо выше по сравнению с группой артрореза: сгибание составляло в среднем $18,54\pm 11,56^\circ$ и 0° , разгибание – $9,58\pm 7,21^\circ$ и 0° соответственно ($p>0,05$ в обоих случаях). В основной и контрольной группах отмечался сравнимый СОПСР: $149,6\pm 35,32^\circ$

и $134,2\pm 32,27^\circ$ соответственно ($p<0,05$). КЖ больных в послеоперационном периоде не различалось.

У пациентов с тяжелым поражением суставов запястья (IV и V стадии по Larsen) функциональный результат транспозиции ECU+ECRL в отдаленном послеоперационном периоде был статистически значимо хуже, чем при выполнении операции на более ранних стадиях поражения (II и III стадии по Larsen; $p<0,05$; табл. 2, рис. 5).

Так, медиана счета по DASH после операции в подгруппе пациентов с II и III стадиями была статистически значимо меньше, чем у больных с IV и V стадиями ($p<0,05$). Между этими группами не было выявлено различий по уровню послеоперационной боли, КЖ, объему сгибания-разгибания и СОПСР.

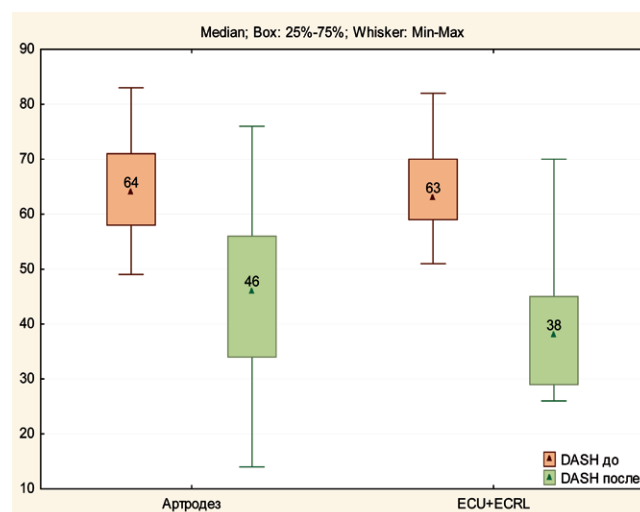


Рис. 4. Динамика оценки функционального статуса по DASH (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand): транспозиция ECU+ECRL – длинный лучевой разгибатель запястья + локтевой разгибатель запястья (extensor carpi ulnaris + extensor carpi radialis longus)

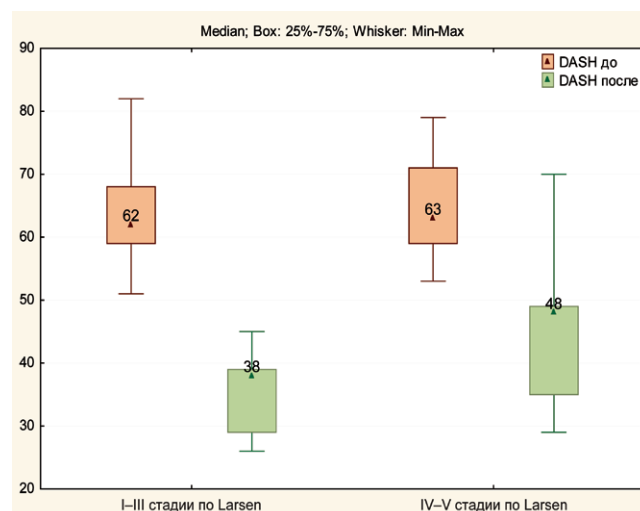


Рис. 5. Динамика функционального статуса по DASH (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) после транспозиции сухожилий длинного лучевого и локтевого разгибателей запястья в группах с изменениями лучезапястного сустава I-III и IV-V стадий по Larsen

Таблица 2. Результаты транспозиции сухожилий длинного лучевого и локтевого разгибателей запястья у больных ревматоидным артритом в зависимости от стадии поражения суставов запястья по Larsen (n=24)

Показатели	Стадия поражения суставов запястья по Larsen		p
	II-III	IV-V	
DASH (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [29,0; 39,0]	48,0 [35,0; 49,0]	<0,05
Боль по ВАШ (см), M±SD	2,15±1,14	2,75±2,0	0,451
Сгибание (°), M±SD	21,80±9,80	15,76±12,56	0,373
Разгибание (°), M±SD	10,45±7,89	8,9±6,81	0,289
СОПСР (°), M±SD	156,15±28,7	141,0±41,9	0,207
Индекс EQ-5D, M±SD	0,588±0,102	0,595±0,109	0,871

Примечание: DASH – The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; СОПСР – суммарный объем пронации и супинации предплечья; EQ-5D – EuroQol 5 Dimensions

В то же время после выполнения артрореза в послеоперационном периоде у пациентов с IV–V стадиями поражения суставов по Larsen средний счет по DASH составил 46,0±15,91 балла (табл. 3).

После выполнения артрореза лучезапястного сустава в группах пациентов с II–III и IV–V стадиями его изменений по Larsen функциональный статус и КЖ статистически значимо не различались. Сгибание и разгибание в суставе после операции полностью отсутствовали.

Тем не менее, при более легкой степени поражения суставов после артрореза послеоперационная боль была менее выражена, а СОПСР у этих больных был больше, чем при далеко зашедших изменениях (p<0,05 в обоих случаях).

В нашем исследовании ни у одного из пациентов не наблюдалось септических осложнений за период послеоперационного наблюдения.

Заключение

В настоящее время мировым ортопедическим сообществом не разработано четких и общепринятых показателей для выполнения тех или иных стабилизирующих операций на суставах запястья, в связи с чем объем операции обычно определяется непосредственно хирургом. Такой нестандартизированный подход дает большую гетерогенность результатов и затрудняет выбор подходов к лечению ревматоидной кисти.

В последние несколько лет сухожильные трансферы становятся все более эффективными методами стабилизации суставов запястья и коррекции деформаций у больных РА. Тем не менее они имеют ряд ограничений, главным из которых является степень поражения суставов

Таблица 3. Результаты артрореза лучезапястного сустава в зависимости от стадии поражения суставов запястья по Larsen (n=45)

Показатели	Стадия поражения суставов запястья по Larsen		p
	II-III	IV-V	
DASH (баллы), M±SD	47,06±16,67	46,00±15,91	1,0
Боль по ВАШ (см), M±SD	1,8±1,32	3,2±1,66	<0,05
Сгибание (°), Ме	0	0	0,158
Разгибание (°), Ме	0	0	0,321
СОПСР (°), M±SD	164,0±20,28	120±36,6	<0,05
Индекс EQ-5D, M±SD	0,628±0,151	0,596±0,134	0,321

Примечание: DASH – The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; СОПСР – суммарный объем пронации и супинации предплечья; EQ-5D – EuroQol 5 Dimensions

запястья и выраженность их деформаций. Исходя из наших данных, эффективность мягкотканых методик значительно снижается при выполнении оперативных вмешательств у больных, имеющих IV или V стадию поражения суставов кисти по Larsen. Поэтому при тяжелом поражении суставов запястья может быть показано выполнение артрореза, который дает лучшие функциональные результаты на поздних стадиях заболевания.

На удовлетворенность пациентов результатом операции влияют также предшествующие оперативному вмешательству деформации – ульнарная девиация карпально-метакарпального блока и радиальная девиация пальцев кисти. В связи с этим ревматологам и ортопедам-хирургам необходимо как можно раньше выявлять пациентов с начинающимися деформациями кисти на фоне РА с целью своевременного выполнения оперативного вмешательства и предотвращения развития тяжелых деформаций, плохо поддающихся хирургической коррекции в дальнейшем.

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования (государственный регистрационный номер № 12304180014-0).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaur S, White S, Bartold M. Periodontal disease as a risk factor for rheumatoid arthritis: A systematic review. *JBI Libr Syst Rev.* 2012;10(42 Suppl):1-12. doi: 10.11124/jbisrir-2012-288

2. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):174-187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005

3. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells.* 2020;9(4):880. doi: 10.3390/cells9040880

4. Lee YS, Kim HS, Kim YH, Jo YH, Lee BG, Lee CH. Long-term clinical outcome of tendon transfer and tendon graft for extensor tendon ruptures in rheumatoid hands. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):865. doi: 10.1186/s12891-022-05815-7

5. Merle M, Lym A. Elective hand surgery — Rheumatological and degenerative conditions. 2007. doi: 10.1142/9789814277884_0005
6. Осмоналиев ИЖ, Ахтямов ИФ, Микусева ГИ, Неттов ГГ, Мясоутова ЛИ, Файзрахманова ГМ. Хирургическое лечение ревматоидной кисти: поиск и решения. *Практическая медицина*. 2014;4-2(80):96-99. [Osmonaliyev IZh, Akhtyamov IF, Mikusev GI, Nettov GG, Myasoutova LI, Faizrahmanova GM. Surgical treatment of rheumatoid hand: Search and decisions. *Practical Medicine*. 2014;4-2(80):96-99 (In Russ.)]. doi: 10.22141/1608-1706.3.15.2014.81626
7. Олюнин ЮА, Смирнов АВ. Ревматоидная кисть (часть 1). *Современная ревматология*. 2009;3(4):16-21. [Olyunin YA, Smirnov AV. The rheumatoid hand (Part I). *Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(4):16-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-568
8. Berber O, Garagnani L, Gidwani S. Systematic review of total wrist arthroplasty and arthrodesis in wrist arthritis. *J Wrist Surg*. 2018;7(5):424-440. doi: 10.1055/s-0038-1646956
9. Yano K, Kaneshiro Y, Tomita M, Miyashima Y, Yagi H, Sakanaka H. Radiotriquetral arthrodesis for rheumatoid wrist with flexor tendon rupture: A case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019;27(3):2309499019886376. doi: 10.1177/2309499019886376
10. Berger RA, Blair WF, Andrews JG. Resultant forces and angles of twist about the wrist after ECRL to ECU tendon transfer. *J Orthop Res*. 1988;6(3):443-451. doi: 10.1002/jor.1100060316
11. Павлов ВП, Макаров СА, Макаров МА, Логунов АЛ, Хренников ЯБ, Коломацкий ВВ, и др. Высокотехнологичные хирургические методы в комплексном восстановительном лечении суставной патологии верхних и нижних конечностей у больных с ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология*. 2012;6(2):103-108. [Pavlov VP, Makarov SA, Makarov MA, Logunov AL, Khrennikov YB, Kolomatsky VV, et al. High-technology surgical methods in the comprehensive medical rehabilitation of patients with rheumatic diseases and joint pathology of the upper and lower extremities. *Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(2):103-108 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-736
12. Belt EA, Kaarela K, Kauppi MJ, Savolainen HA, Kautiainen HJ, Lehto MU. Assessment of mutilans-like hand deformities in chronic inflammatory joint diseases. A radiographic study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(4):250-252. doi: 10.1136/ard.58.4.250
13. Angst F, Schwyzer HK, Aeschlimann A, Simmen BR, Goldhahn J. Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S174-S188. doi: 10.1002/acr.20630
14. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S240-S252. doi: 10.1002/acr.20543
15. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):40-44.
16. Balestroni G, Bertolotti G. L'EuroQol-5D (EQ-5D): Uno strumento per la misura della qualità della vita [EuroQol-5D (EQ-5D): An instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2012;78(3):155-159 (In Italian). doi: 10.4081/monaldi.2012.121

Розов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6439-1045>

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

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Системная красная волчанка и опоясывающий герпес (описание клинических наблюдений)

А.А. Шумилова¹, Ф.А. Чельдиева¹, Е.И. Травкина¹, М.Д. Евсикова¹, Е.А. Асеева¹,
А.М. Лаила^{1,2}, Т.М. Решетняк^{1,2}

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

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

Контакты:
Шумилова Анастасия Александровна,
dr.anashumilova@gmail.com
Contacts: Anastasiia Shumilova,
dr.anashumilova@gmail.com

Поступила 22.06.2023
Принята 17.09.2024

Пациенты с системной красной волчанкой (СКВ) имеют повышенный риск развития опоясывающего герпеса (ОГ; herpes zoster). Сложности вакцинации у них возникают из-за возможного влияния на ее эффективность применяемой терапии глюкокортикоидами, базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами. Приведено описание двух клинических наблюдений за пациентами, у которых на фоне активной СКВ и терапии иммуносупрессивными препаратами развился тяжелый ОГ. Обсуждается вопрос необходимости вакцинации в России против варицелла-зостер вируса пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Ключевые слова: системная красная волчанка, инфекции, опоясывающий герпес

Для цитирования: Шумилова АА, Чельдиева ФА, Травкина ЕИ, Евсикова МД, Асеева ЕА, Лаила АМ, Решетняк ТМ. Системная красная волчанка и опоясывающий герпес (описание клинических наблюдений). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):564–569.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND HERPES ZOSTER: DIFFICULTIES OF CURATION (DESCRIPTION OF CLINICAL OBSERVATIONS)

Anastasiia A. Shumilova¹, Fariza A. Cheldieva¹, Ekaterina I. Travkina¹, Margarita D. Evsikova¹,
Elena A. Aseeva¹, Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Aleksander M. Lila^{1,2}

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have an increased risk of developing herpes zoster (HZ). Vaccination difficulties arise in these patients due to possible interactions with the therapy used with glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. The description of two clinical observations of patients with SLE, who developed severe HZ against the background of active SLE and therapy with immunosuppressive drugs, is given. The issue of the need for vaccination in Russia against varicella zoster virus of patients on immunosuppressive therapy is discussed.

Key words: systemic lupus erythematosus, infections, herpes zoster

For citation: Shumilova AA, Cheldieva FA, Travkina EI, Evsikova MD, Aseeva EA, Reshetnyak TM, Lila AM. Systemic lupus erythematosus and herpes zoster: Difficulties of cure (description of clinical observations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):564–569 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-564-569

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся нарушением активации иммунитета, образованием аутоантител и иммунных комплексов, вызывающих иммуно-воспалительное повреждение органов и тканей, с появлением разнообразных симптомов – от утомляемости и артралгий до жизнеугрожающих органных повреждений [1]. Заболевание протекает с широким спектром поражения органов, периодичностью обострений и ремиссий и повышенной смертностью по сравнению с общей популяцией, стандартизованной по возрасту и полу. Стандартизованный коэффициент смертности (отношение числа наблюдаемых смертей в исследуемой группе к ожидаемому числу смертей в общей популяции) при СКВ составляет 2,6 [2]. Наиболее распространенными причинами смертности пациентов с СКВ были поражение почек, инфекции и сердечно-сосудистые заболевания [3].

Опоясывающий герпес (ОГ; herpes zoster), также известный как опоясывающий лишай, возникает при реактивации вируса ветряной оспы из латентного состояния в нервных ганглиях и проявляется в виде болезненной сыпи; частота его возникновения увеличивается с возрастом [4]. Помимо общих показателей, таких как пожилой возраст и женский пол, важными факторами риска возникновения ОГ являются иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) и их иммуносупрессивная терапия [5]. Согласно исследованию Н.Д. Форбс и соавт. [6], СКВ имела самый высокий относительный риск (ОР) развития ОГ среди исследуемых факторов риска с скорректированным отношением шансов (ОШ) 1,72 и 99%-м доверительным интервалом (ДИ) от 1,45 до 2,04, однако эта инфекция встречалась очень редко – всего в 0,3% случаев, а в контрольной группе – только в 0,1%. В метаанализе, включавшем 62 исследования, риск развития ОГ у пациентов с СКВ также широко варьировал – от 1,29 до 4,11, достигая в четырех исследованиях с объединенным риском 2,10 (95% ДИ: 1,40–3,15) [7].

В другом метаанализе, включавшем 88 исследований, отмечался несколько меньший риск развития ОГ у пациентов с СКВ по сравнению с больными — носителями вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) или больными синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также онкологическими заболеваниями, но оставался высоким по сравнению с контрольной группой (диапазон ОР 2,08–1,23) [8]. Применение терапии глюкокортикоидами (ГК) — преднизолон (ПЗ) в дозе 5–10 мг/сут. или более — по сравнению с отсутствием терапии ГК значительно увеличивает риск развития ОГ (ОР=1,2 и ОР=1,9 соответственно), в то время как применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) увеличивает риск развития ОГ в 3,6 раза по сравнению с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [9]. Анализ крупной базы данных, проведенный американскими исследователями, показал, что у пациентов с СКВ, воспалительными заболеваниями кишечника и РА в возрасте 40 лет и старше скорректированные показатели частоты ОГ были выше, чем у здоровых лиц старше 60 лет (14,1, 8,4, 7,5 и 3,0 случая соответственно на 1000 пациенто-лет), что указывает на необходимость вакцинации этой категории больных против ОГ [10].

Ранее нами приведено описание клинического наблюдения развития ОГ у больной СКВ в сочетании с туберкулезом и меланомой в анамнезе [11].

Представляем два клинических наблюдения развития ОГ у пациентов с СКВ, получавших терапию ГК, БПВП и ГИБП, которые отражают сложности ведения подобных больных в реальной клинической практике и поднимают вопросы о необходимости их вакцинации. Пациенты подписали информированное согласие на включение в исследование и разрешение на фотографирование.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Ш., 32 года; из анамнеза: в октябре 2019 г. (27 лет) беспокоили артралгии, атаки синдрома Рейно. С января 2020 г. выявлялись лейкопения с лимфопенией, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антигену Smith (анти-Sm), антинуклеарный фактор (АНФ), гипокомплементемия; установлен диагноз вероятной СКВ, получал метилпреднизолон (МП) в дозе 8 мг/сут., гидроксихлорохин (ГКХ) в дозе 200 мг/сут. (в течение 3 месяцев, далее — самостоятельная отмена терапии). В марте 2020 г. в связи с артралгиями, иммунологическими нарушениями возобновлен прием ГКХ 400 мг/сут., который пациент получал до августа 2020 г. В октябре 2020 г. после инсоляции отметил появление бледно-розовой эритематозной сыпи на фоточувствительных участках (лицо, плечи, грудь, живот), афтозного стоматита. В декабре 2020 г. подписано информированное согласие на включение пациента в исследование J1P-MC-KFAJ (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы применения препарата LY3471851 (NKTR-358) у взрослых пациентов с системной красной волчанкой), заполнены все необходимые документы. После разрешения на рандомизацию 13.01.2021 пациенту была начата терапия в рамках исследования J1P-MC-KFAJ: 1 введение подкожно (п/к) 1 раз в 2 недели. Состояние оставалось стабильным, к 25.01.2021 разрешился афтозный стоматит, незначительно уменьшилась выраженность эритематозных высыпаний, незначительно увеличилось число лейкоцитов в периферической крови. В марте

2021 г. произошло обострение СКВ с развитием эритематозного поражения кожи (~67,5% площади поверхности тела), ярких подошвенных капилляритов, периунгальной эритемы всех пальцев кистей, сохранялась лейкопения, нейтропения, гипокомплементемия. Увеличена доза МП — сначала до 16 мг/сут., а затем из-за ухудшения кожно-слизистых проявлений — до 32 мг/сут.; принимал ГКХ в дозе 200 мг/сут. В середине апреля 2021 г., несмотря на проводимую терапию, отметил усиление кожных высыпаний с развитием очагов подострой красной волчанки, артрита коленных суставов и мелких суставов кистей, что было расценено как обострение СКВ. Терапия по протоколу завершена, пациент был выведен из исследования. В апреле 2022 г. госпитализирован в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». При осмотре: яркие эритематозные высыпания на коже лица, волосистой части головы, верхних конечностей, груди, живота (ярко-красные, шелушащиеся); на коже спины — гиперпигментированные остаточные высыпания с единичными акнеподобными элементами; на коже бедер и голени — бледно-розовые шелушащиеся; изменения кожи в области ногтевых фаланг (периунгулярная эритема). Индекс площади и тяжести кожной волчанки (CLASI, Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index): площадь поражения кожи — 60%, индекс активности — 29 баллов, индекс повреждения — 3 балла; артрит II проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) левой кисти, правого коленного сустава; гемодинамически стабилен. Индекс активности СКВ SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 16 баллов. При лабораторном обследовании выявлена лимфопения до $0,66 \times 10^9/\text{л}$, АНФ Her2 — 1/320 гомогенного, крапчатого и цитоплазматического типов свечения, гипокомплементемия (C3 — 0,714 г/л), анти-Sm — 51,3 Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл). В стационаре проведены три сеанса плазмафереза, пульс-терапия МП (суммарно) 2250 мг внутривенно (в/в) капельно; 25.04.2021 введен иммуноглобулин человека нормальный 10 г в/в капельно; с 19.04.2021 инициирована терапия микофенолата мофетилем (ММФ). На фоне лечения купирован артрит, значительно уменьшились площадь и яркость эритематозных высыпаний на коже верхних и нижних конечностей, лица, груди, живота, спины с исходом в гиперпигментацию. При выписке: SLEDAI-2K — 12 баллов; индекс активности CLASI — 12 баллов; индекс повреждения — 5 баллов; площадь поражения кожи — 25%. На амбулаторном этапе начато снижение дозы МП по схеме до 5 мг/сут. к марту 2022 г., продолжал прием ГКХ в дозе 200 мг/сут., ММФ в дозе 2000 мг/сут. В июле 2021 г. перенес новую коронавирусную инфекцию (НКИ), ММФ был отменен. В ноябре 2021 г. на коже правой ягодичной области появились пузырьковые болезненные высыпания (рис. 1);



Рис. 1. Пациент Ш., элементы опоясывающего герпеса на коже правой ягодичной области

консультирован инфекционистом: состояние расценено как буллезная форма ОГ (в ходе обследования не подтвердился генитальный герпес), принимал валацикловир по схеме (1000 мг 3 раза в сутки в течение 1 недели) — с выздоровлением, ММФ не возобновлял.

В январе 2022 г. вновь перенес НКИ. К июню 2023 г. состояние пациента стабильное, обострения СКВ и рецидивирования ОГ не отмечалось, принимает МП в дозе 2 мг/сут., ГКХ в дозе 200 мг/сут.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Р., 29 лет; из анамнеза: в октябре 2014 г. (22 года) впервые развился артрит мелких суставов правой кисти, через полгода появилась лихорадка до 38,4 °С с ознобами, похудел за 3 месяца на 24 кг; выявлялись периферическая лимфаденопатия, признаки узелкового васкулита кожи, анемия до 100 г/л, скорость оседания эритроцитов — 32 мм/ч, С-реактивный белок — 12 мг/л, АНФ — 1/10240 мелкогранулярный тип свечения, IgG — 28,7 г/л (норма 7–16 г/л); по данным ультразвукового исследования (УЗИ) — гепатоспленомегалия. Исключены инфекции, в т. ч. туберкулез, проведена биопсия надключичного лимфоузла, обнаружен гранулематозный лимфаденит; данных, свидетельствующих о лимфопролиферативных заболеваниях, не выявлено. В ноябре 2015 г. ревматологом заподозрен РА, начата терапия метотрексатом (МТ) в дозе 10 мг/нед., который принимал в течение 1 месяца — с уменьшением воспалительных изменений суставов, однако лимфаденопатия сохранялась. В феврале 2016 г. проведена биопсия левого подмышечного лимфоузла: элементов злокачественного опухолевого роста/данных, свидетельствующих о лимфоме, в том числе лимфоме Ходжкина, не обнаружено; картина реактивных изменений с явлениями выраженной фолликулярной гиперплазии. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки была выявлена лимфаденопатия средостения, подмышечных, подключичных лимфатических узлов. В марте 2016 г. сохранялся субфебрилитет, утренняя скованность до 1 часа, впервые госпитализирован в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». При осмотре сохранялись периферическая лимфаденопатия, васкулит кожи верхних конечностей (яркие ладонные капилляриты с язвенно-некротическими точечными высыпаниями), артралгии. На основании выявленных иммунологических нарушений (позитивная проба Кумбса, анти-дсДНК, анти-Sm, антитела к рибонуклеопротеиду-10 (анти-РНП-70), антитела к Ro/SS-A, гипокомплементемия, АНФ Нер2 — 1/1280 крапчатого и цитоплазматического типов свечения) выставлен диагноз СКВ, высокая активность (SLEDAI-2K — 12 баллов). Учитывая наличие клинических признаков активности заболевания с выраженными иммунологическими нарушениями, проводилось лечение ритуксимабом по 1000 мг в/в капельно с последующим присоединением к терапии через 3 месяца белимумаба (БМЛ) в дозе 10 мг/кг по схеме в сочетании с МП в дозе 16 мг/сут., МТ в дозе 20 мг/нед. — с хорошим эффектом. Терапию МТ завершил к ноябрю 2016 г., дозу МП снизил до 4 мг/сут. С июня 2016 г. по февраль 2020 г. (46 месяцев) получал БМЛ ежемесячно по схеме; с февраля по октябрь 2020 г. (8 мес.) — перерыв в терапии по организационным причинам; в декабре 2020 г. однократно вводился БМЛ; в июле 2021 г. выполнено последнее введение БМЛ, терапия была завершена. В декабре

2021 г. (через 4 месяца после прекращения терапии БМЛ) отметил появление болей в мелких суставах кистей с последующим развитием артрита, весной 2022 г. появились эритематозные высыпания, местами покрытые корочками с исходом в рубцевание, на лице с последующим распространением на волосистую часть кожи головы, спину, грудь, верхние конечности. В октябре 2022 г. госпитализирован в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». При осмотре: высыпания эритематозного характера на коже лица, шеи, зоны декольте, спины, волосистой части головы, верхних конечностей (местами с рубцеванием, больше — на коже верхних конечностей), некоторые элементы покрыты корочкой, интенсивность окраски от бледно-розовой до ярко-красной с бордовым оттенком, шелушением элементов (площадь поражения кожи — 45%, индекс активности CLASI — 34 балла, индекс повреждения — 10 баллов); артрита нет, гемодинамически стабилен. При обследовании: нейтропения — $1,81 \times 10^9/\text{л}$, гипергамма-глобулинемия — 20,27 г/л, АНФ Нер2 — 1/2560 крапчатого и цитоплазматического типов свечения, IgG — 18,1 г/л, гипокомплементемия (С3 — 0,533 г/л, С4 — 0,043 г/л), анти-Sm >200,0 Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл), анти-РНП-70 >200,0 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл), SLEDAI-2K — 8 баллов. Было принято решение о назначении анифролумаба в дозе 300 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней (01.12.2022) в рамках программы раннего доступа («Исследовательская программа по изучению эффективности и безопасности препарата анифролумаба у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ», одобрена Локальным этическим комитетом при ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», протокол заседания № 17 от 08.09.2022) в сочетании с увеличением дозы МП до 20 мг/сут., присоединением ГКХ в дозе 600 мг/сут. После первого введения анифролумаба отметил уменьшение яркости эритематозных высыпаний на коже волосистой части головы, уменьшение интенсивности выпадения волос. В январе 2023 г. перенес затяжную острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), получал антибактериальную терапию по рекомендации терапевта — выздоровление наступило в середине февраля 2023 г. Второе введение анифролумаба в дозе 300 мг проведено 22.02.2023, после чего отмечалась регрессия кожных высыпаний на туловище. Через 3 недели отметил появление множественных пузырьковых высыпаний, зудящих, болезненных на коже правой половины ягодичной и паховой областей с захватом наружной поверхности правого бедра и вовлечением до 5% поверхности тела (рис. 2), что расценено как проявление буллезно-некротической формы ОГ.

Начата терапия валацикловиром по 1000 мг 3 раза в сутки, которая проводилась в течение 1 месяца с последующим переходом на прием профилактической дозы препарата (500 мг 2 раза в сутки). На фоне данного лечения и самостоятельного местного применения раствора фукоцина в течение месяца отмечалась положительная динамика (рис. 3).

Терапия анифролумабом приостановлена с марта 2023 г. В конце мая 2023 г. развилось обострение с появлением новых эритематозных элементов на коже лица, груди и спины (рис. 4).

Продолжал лечение МП по 20 мг/сут., затем — по 18 мг/сут., ГКХ в дозе 400 мг/сут., валацикловиром в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В июне 2023 г. госпитализирован в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». При осмотре: пятнисто-папулезные высыпания на коже лица, туловища,

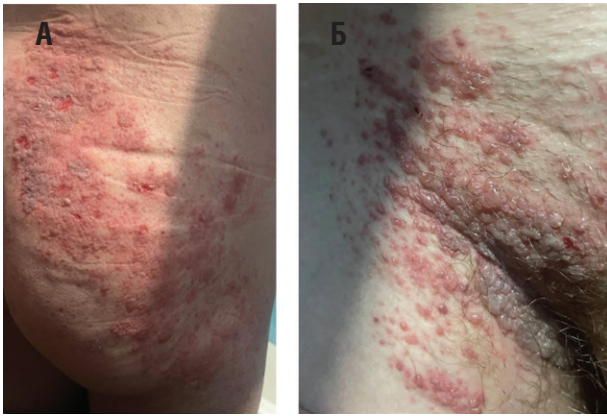


Рис. 2. Пациент Р., элементы опоясывающего герпеса на коже правой ягодичной (А) и паховой (Б) областей с захватом наружной поверхности правого бедра

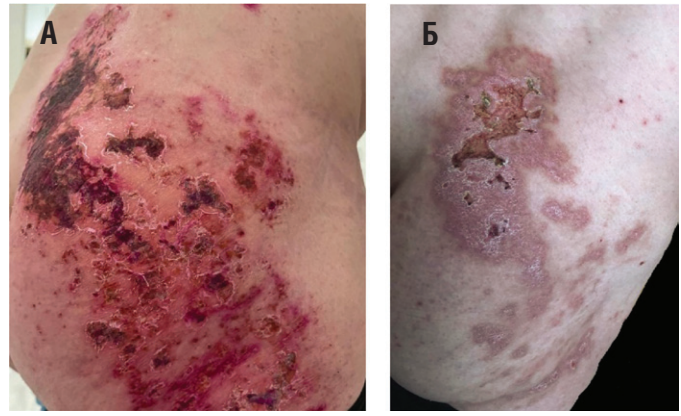


Рис. 3. Пациент Р., динамика проявлений опоясывающего герпеса на фоне терапии в течение 2 недель (А) и 1 месяца (Б)



Рис. 4. Пациент Р., обострение кожных проявлений системной красной волчанки в мае 2023 г.: высыпания на коже лица (А), груди (Б) и спины (В)

спины, волосистой части кожи головы; диффузная телогеновая (нерубцовая) алопеция; яркие ладонные и подошвенные капилляриты (площадь поражения кожи — 35%, индекс активности CLASI — 24 балла, индекс повреждения — 10 баллов); артрита нет, гемодинамически стабилен. При лабораторном обследовании: гипогамма-глобулинемия — 5,655 г/л, IgG — 6,9 г/л, гипокомplementемия С3 — 0,062 г/л, суточная протеинурия — 0,26 г; в анализе мочи по Нечипоренко лейкоцитурия — 2800, эритроцитурия — 4700, цилиндров — 2 в камере; поражение кожи расценено как острая кожная красная волчанка. Учитывая активность заболевания, перенесенный диссеминированный ОГ в анамнезе, принято решение о возобновлении терапии ритуксимабом в дозе 2000 мг в/в капельно по стандартной схеме с введением дважды по 1000 мг с интервалом в 2 недели.

Обсуждение

Среди воспалительных ревматических заболеваний СКВ ассоциируется с самым высоким риском реактивации ОГ в зависимости от возраста. Зарегистрированная частота ОГ при СКВ колеблется от 6,4 до 91,4 на 1000 пациентов-лет, при этом основными факторами риска являются активность заболевания, терапия иммуносупрессивными

препаратами и ГИБП [12]. В работе А. Kwan и соавт. [13] частота ОГ у пациентов с СКВ составила 30,5%, а заболеваемость — 14,3 случая на 1000 человеко-лет, при этом наличие лимфопении и прием ГК были в значительной степени связаны с проявлениями ОГ. Хотя ОГ при СКВ поддается лечению противовирусными препаратами, могут развиваться такие осложнения, как присоединившаяся бактериальная инфекция, постгерпетическая невралгия. Пациентам с СКВ рекомендуется вакцинация против варицелла-зостер вируса (VZV, varicella zoster virus) в связи с высоким риском развития у них ОГ по сравнению с пожилыми людьми [14].

В исследовании EXPLORER (рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ II/III фазы) было выявлено, что у больных СКВ, которые получали ритуксимаб, частота ОГ была выше по сравнению с теми, кто получал плацебо (9,55% и 3,4% соответственно), но различия не были статистически значимыми [15]. В исследовании TULIP-2 (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности анифролумаба III фазы), в котором изучались эффективность и безопасность терапии анифролумабом в дозе 300 мг у пациентов с СКВ по сравнению с плацебо, частота развития ОГ

в группе анифролумаба была статистически значимо выше, чем в группе плацебо (соответственно 7,2 и 1,1%) [16]. При этом в исследовании TULIP-1 (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности анифролумаба III фазы) частота развития ОГ в группе анифролумаба 300 мг (6%) и в группе анифролумаба 150 мг (5%) была статистически значимо выше, чем в группе плацебо (2%) [17].

Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices) рекомендует введение рекомбинантной вакцины против VZV лицам старше 18 и моложе 50 лет с иммунодефицитом, лицам возрасте 50 лет и старше [18]. Ретроспективное исследование показало возможные обострения у пациентов с ревматическими заболеваниями, принимающих ГК, после вакцинации, поэтому рекомендуется проводить вакцинацию при отсутствии активности заболевания [19].

В январе 2023 г. Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) опубликовала новые рекомендации по вакцинации пациентов с хроническими ИВРЗ. Они содержат обновленные указания по вакцинации для обеспечения оптимальной защиты пациентов от инфекций, учитывая их особые иммунологические требования и возможные взаимодействия с лекарственными препаратами, используемыми для лечения ИВРЗ [20]. Всем больным ИВРЗ старше 18 лет, получающим иммуносупрессивную терапию, авторы настоятельно рекомендуют применение рекомбинантной вакцины против VZV. По рекомендации ACIP лицам, совместно проживающим с пациентами, имеющими аутоиммунные заболевания или получающими иммуносупрессивные препараты по другим причинам, следует проводить соответствующие возрасту вакцинации, за исключением введения вакцины против VZV, для предотвращения ОГ. Пациентам с ИВРЗ и лицам, проживающим с ними, после вакцинации против VZV не требуется особых мер предосторожности, за исключением случаев развития сыпи после вакцинации, когда рекомендуется избегать прямого контакта с больными ИВРЗ до полного исчезновения сыпи [21]. В России в 2023 г. опубликована работа, анализирующая рекомендации АКР по вакцинации пациентов с ИВРЗ, где одним из главных направлений исследований является оценка иммуногенности и безопасности стандартной, высокодозной и адъювантной вакцины против гриппа, рекомбинантной вакцины против VZV и первичной и бустерной вакцинации против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ, принимающих иммунодепрессанты, а также проведение рандомизированных клинических

исследований для оценки безопасности и эффективности применения БПВП и/или ГИБП во время вакцинации [22].

Низкий уровень вакцинации против VZV у пациентов с СКВ связан с недостаточной осведомленностью, страхом перед возможными рисками и эффектами вакцины, высокой стоимостью и отсутствием четких рекомендаций для применения у лиц с ослабленным иммунитетом и молодых людей. Однако недавнее появление неживых субъединичных и инактивированных вакцин против ОГ предоставило больше возможностей пациентам с СКВ для защиты от этой вирусной инфекции [12]. Существуют также сложности вакцинации пациентов с СКВ, получающих ГИБП, в связи с возможными взаимодействиями между препаратами, ослаблением иммунного ответа и потенциальным риском нежелательных явлений. Это требует тщательной оценки и индивидуального подхода с учетом рекомендаций специалистов и обсуждения с пациентом. К сожалению, в Российской Федерации вакцинация против VZV не проводится ввиду отсутствия вакцины на фармакологическом рынке.

Заключение

Ведение больных СКВ с развитием ОГ представляет сложности, требующие комплексного подхода. Высокий риск возникновения ОГ при СКВ, выраженная болезненность герпетических высыпаний обуславливают необходимость применения соответствующих вакцин, а также индивидуальной оценки рисков и пользы при выборе оптимального лечения и профилактики. Тесное взаимодействие между пациентом и врачом, основанное на актуальных рекомендациях и научных исследованиях, играет важную роль в успешном решении этих вопросов.

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» 122040400024-7.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Пациентами подписано информированное согласие на использование фотографий в качестве обучающего материала.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бадокин ВВ (ред.). Ревматология. Клинические лекции. М.: Литтера; 2012 [Badokin VV (ed.). Rheumatology. Clinical lectures. Moscow: Littera; 2012 (In Russ.)].
2. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: Causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043-1053. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789
3. Moghaddam B, Marozoff S, Li L, Sayre EC, Zubieta JAA. All-cause and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: A population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):367-376. doi: 10.1093/rheumatology/keab362
4. Schmäder K. Herpes zoster. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):ITC19-ITC31. doi: 10.7326/AITC201808070
5. Ehrenstein B. Diagnostik, Therapie und Prophylaxe des Herpes zoster [Diagnosis, treatment and prophylaxis of herpes zoster]. *Z Rheumatol*. 2020;79(10):1009-1017 (In German). doi: 10.1007/s00393-020-00915-y
6. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langman SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ*. 2014;348:g2911. doi: 10.1136/bmj.g2911
7. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1806-1821. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.009
8. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: A meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1):ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005

9. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schäfer M, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: Data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):41-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220651
10. Curtis J, Yang S, Chen L, Winthrop K, Xie F, Baddley JW, et al. FRI0193 Herpes zoster infection across auto-immune and inflammatory diseases: Implications for vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:452. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5983
11. Шумилова АА, Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Лиля АМ. Трудности ведения больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом в сочетании с меланомой и инфильтративным туберкулезом (клинические наблюдения). *Современная ревматология*. 2021;15(4):87-93. [Shumilova AA, Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Lila AM. Difficulties in management of patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in combination with melanoma and infiltrative tuberculosis (clinical observations). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):87-93 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-87-93
12. Mok CC. Herpes zoster vaccination in systemic lupus erythematosus: The current status. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(1):45-48. doi: 10.1080/21645515.2018.1514228
13. Kwan A, Rayes HA, Lazova T, Anderson N, Bonilla D, Su J, et al. Herpes zoster in SLE: Prevalence, incidence and risk factors. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000574. doi: 10.1136/lupus-2021-000574
14. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: Implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2328-2337. doi: 10.1002/art.39670
15. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-233. doi: 10.1002/art.27233
16. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Rich- ez 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
17. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al.; TULIP-1 study investigators. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
18. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bow- cock S, et al.; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: A phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X
19. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, Hajj-Ali RA, Calabrese LH, Calabrese C. Safety of recombinant zoster vaccine: A retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5149-5157. doi: 10.1093/rheumatology/keab139
20. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappel- li LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal dis- eases. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(3):333-348. doi: 10.1002/art.42386
21. Centers for Disease Control and Prevention. Altered immunocom- petence. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/gen- eral-recs/immunocompetence.html> (Accessed: 01 August 2023).
22. Белов БС, Муравьева НВ, Насонов ЕЛ. Вакцинация при рев- матических заболеваниях: актуальные вопросы (по материа- лам рекомендаций АСР). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):151-157. [Belov BS, Muravyeva NV, Nasonov EL. Vaccination for rheumatic diseases: Current issues (based on ACR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):151-157 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-151-157

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

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

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

Евсикова М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6629-3374>

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

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

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

УВЕРЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ*



**Увеличенная скорость
растворения и всасывания
таблетки** за счёт специальных
дизинтегрантов в составе^{1,2}



**Благоприятный профиль
безопасности****



В исследовании **наступление
обезболивающего эффекта**
наблюдалось **через 20 минут⁶**



Не имеет лекарственного взаимодействия
с эстрогенсодержащими препаратами¹



Источники:

*Найз® 100 мг зарегистрирован в РФ 19.08.1998г. РУ №П N 012824/03 и является лидером по продажам в упаковках среди нимесулидов для перорального приема, IQVIA январь-октябрь 2023, Россия.

**В исследованиях наблюдались низкие риски ЖКТ кровотечений, цереброваскулярных событий⁴⁻⁶

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Найз®100 мг РУ ПН012824/03-040411 от 04.10.2023 2. Rojas J, Guisao S, Ruge V. Functional Assessment of Four Types of Disintegrants and their Effect on the Spironolactone Release Properties // AAPS PharmSciTech, 2012 Dec; 13 (4): 1054-1062. 3. Кнорринг Г.Ю., Верткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 38-42. DOI: 10.31550/1727-2378- 2019-165-10-38 -42; Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. Научно-практич. ревматология. - 2008. - №1. - С. 55-59. 4. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Apr;22(4):365-75. Исследование FVG-GI : 588.827 пациентов, принимавших НПВП, 3031 эпизод ЖКТ-кровотечений за 2001-2008 гг. 5. Lapi F, Piccinni C, Simonetti M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. Intern Emerg Med. 2016;11(1):49-59. doi: 10.1007/s11739-015-1288-3. 6. А. Е. Каратеев «Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний» Consilium medicum Tom 13 № 9. С. Mattia, S. Ciarcia, A. Muhindo, F. Coluzzi «Nimesulide 25 anni dopo» Minerva Med. 2010. Vol. 101. P. 285-293



Артлегия®

Олокизумаб

Искусство в каждом движении



Олокизумаб

первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита^{1,2}, блокирующий цитокин, а не рецептор²

¹ 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 19.02.2024
² <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.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) Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шоу С., Борн Т., Майер С., Кэррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплвелл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапекки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130 Хилл С.А., Джонс С.А. 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)

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения АРТЛЕГИА

Регистрационный номер: ЛП-006218. **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 COVID19 среднетяжелого 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, контактировавших с больными туберкулезом, у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью, у пациентов с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе. **Побочное действие:** нежелательные реакции, отмечавшиеся при терапии олокизумабом: очень часто: повышение активности АЛТ; часто: латентный туберкулез, фарингит, конъюнктивит, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; повышение содержания липидов в крови; гипертония; диарея, боль в животе; повышенная концентрация прямого и непрямого билирубина; повышенная активность печеночных ферментов, печеночных трансаминаз, АСТ; сыпь, дерматит; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции; повышение уровня ГГТ. **нечасто:** сепсис; грибковая инфекция кожи; лекарственная гиперчувствительность; гипотиреоз; сахарный диабет; мигрень; стенокардия; фибрилляция предсердий; тромбоз глубоких вен; интерстициальное заболевание легких; гастрит; миозит; почечная колика; маточное кровотечение.

Срок годности: 3 года. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: тел.: +7 (495) 956-79-37, доб.: 1126, 1506, факс: +7 (495) 956-79-38, e-mail: safety@rpharm.ru. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru. **Производитель:** Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д.15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, РАСПРОСТРАНЕНИЯ НА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЯХ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ И НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЕЕ