

2024 62 (6)

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»

# СИЛА КОНТРОЛЯ СО СКОРОСТЬЮ САФНЕЛО®

Первый и единственный ингибитор ИФН типа 1, показавший  
4-летние результаты по РЕМИССИИ по сравнению со СТ<sup>\*,2,3</sup>



Рекомендации EULAR 2023 года по лечению СКВ  
включают РЕМИССИЮ<sup>†</sup> в качестве цели лечения,  
раннее начало применения ГИБП и минимизацию ГК<sup>4,‡</sup>



**Регистрационный номер:** ЛП-№(001857)-(PFR) от 27.02.2023 г. **Наименование лекарственного препарата:** САФНЕЛО®, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Международное непатентованное наименование:** анифролумаб. **Показания к применению:** Препарат САФНЕЛО® показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой системной красной волчанкой (СКВ) с наличием аутоантител, при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к анифролумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. **Группы пациентов, исключенные из клинических исследований:** Применение анифролумаба в комбинации с другими биологическими препаратами, в том числе, таргетными препаратами, направленными на В-лимфоциты, не изучалось. Поэтому не рекомендуется применение анифролумаба в комбинации с биологическими препаратами. Применение анифролумаба у пациентов с тяжелым поражением центральной нервной системы при СКВ или тяжелым активным волчаночным нефритом не изучалось. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Не рекомендуется применение анифролумаба в комбинации с биологическими препаратами. Были отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, после введения анифролумаба, в плацебо-контролируемых клинических исследованиях серьезные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек) были зарегистрированы у 0,6% пациентов, получавших анифролумаб. Инфекция: анифролумаб увеличивает риск развития инфекций дыхательных путей и опоясывающего лишая (наблюдались случаи диссеминированного опоясывающего лишая). У пациентов с СКВ, также получающих иммунодепрессанты, отмечается повышенный риск развития опоясывающего лишая. Злокачественные новообразования: влияние анифролумаба на возможное развитие злокачественных новообразований неизвестно. Исследования с участием пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе не проводились. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности: опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует. Беременность и период грудного вскармливания: препарат САФНЕЛО® не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию, если ожидаемая польза не оправдывает потенциальный риск. Дети: безопасность и эффективность анифролумаба у пациентов младше 18 лет не были установлены, данные отсутствуют. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение должно быть назначено и должно контролироваться врачом, имеющим опыт лечения СКВ. Рекомендуемая доза препарата САФНЕЛО® составляет 300 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут один раз в 4 недели. Пациентам, у которых в анамнезе были зарегистрированы инфузионные реакции, перед инфузией анифролумаба может быть назначена премедикация (например, антигистаминные препараты). **Нежелательные явления:** Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения анифролумабом были инфекция верхних дыхательных путей (34%), бронхит (11%), инфузионная реакция (9,4%) и опоясывающий лишай (6,1%). Наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией был опоясывающий лишай (0,4%). **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия:** Исследования лекарственного взаимодействия не проводились. Ожидается, что анифролумаб не подвергается метаболизму под действием ферментов печени и не выводится почками. **Иммунизация:** Данные об иммунном ответе на введение вакцин отсутствуют. До начала терапии следует рассмотреть возможность завершения вакцинации в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Следует избегать одновременного применения живых или ослабленных вакцин у пациентов, получающих терапию анифролумабом. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. По 2,0 мл (300 мг / 2,0 мл) в стеклянных флаконах. По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия. Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО®.

<sup>\*</sup>СТ включала ГХХ (70%), ИД (48%), НПВП (24%) и/или ГК (81%). Пациенты продолжали получать существующую терапию СКВ в стабильных дозах, за исключением ГК, дозу которых постепенно снижали в соответствии с протоколом исследования.<sup>†</sup>† Определение ремиссии по критериям DORIS: клинический SLEDAI=0, PGA <0,5 (0-3), преднизолон ≤5 мг/сут, ГХХ и/или стабильные дозы ИД, включая ГИБП.<sup>‡</sup>Целью лечения в идеале должна быть ремиссия (по критериям DORIS) или в качестве альтернативы - LLDA5.<sup>4</sup>

СКВ – системная красная волчанка, DORIS – определение ремиссии в СКВ, LLDA5 – низкая активность СКВ, ГХХ – гидроксихлорохин, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ИД – иммунодепрессанты, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, СТ – стандартная терапия, EULAR – Европейский Альянс Ассоциаций ревматологов.

**1.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО®, 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№(001857)-(PFR) от 27.02.2023 г. с полным текстом инструкции вы можете ознакомиться по ссылке: <https://az-most.ru/medication/safnelo>. **2.** Mullard A. FDA approves AstraZeneca's anifrolumab for lupus. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(9):658. **3.** van Vollenhoven R, Morand E, Furie R, et al. DORIS remission in patients with SLE treated with anifrolumab or placebo during the 4-year TULIP-LTE trial: post hoc analysis. Abstract. 2024. **4.** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):15-29.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», 123112, г Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30.  
Телефон +7 (495) 799 56 99, [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

Номер одобрения: SAF\_RU-22441. Дата одобрения: 25.09.2024. Дата истечения: 24.09.2026.

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2024;  
62(6)

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

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

## Главный редактор

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

## Заместитель главного редактора

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

## Ответственный секретарь

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

## Научный редактор

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

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Executive secretary

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

## Science Editor

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Л.И. Алексеева** — д.м.н., Москва, Россия  
**В.Н. Амирджанова** — д.м.н., Москва, Россия  
**Л.П. Ананьева** — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
**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(6):571–660**  
© 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 27.12.2024  
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

|                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| Лимфопролиферативные опухоли при ревматических болезнях ..... | 575 |
| <i>В.Р. Городецкий, И.В. Поддубная, Е.Л. Насонов</i>          |     |

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Роль интерлейкина 17 в патогенезе гигантоклеточного артериита: новые возможности фармакотерапии ..... | 582 |
| <i>Е.Л. Насонов, Т.В. Бекетова, А.М. Сатыбалдыев</i>                                                  |     |

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Иксекизумаб в терапии псориатического артрита .....                                            | 590 |
| <i>Ю.Л. Корсакова, Т.В. Кортаева</i>                                                           |     |
| Влияние курения табака и отказа от него на риск развития и течение ревматоидного артрита ..... | 598 |
| <i>Е.Г. Зоткин, Е.В. Пожидаев, А.В. Гордеев</i>                                                |     |

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли $\alpha$ и ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с рефрактерным течением артериита Такаясу ..... | 606 |
| <i>В.Е. Логина, Н.М. Буланов, А.А. Ефимова, Н.П. Власова, К.В. Макарова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев</i>                                                                       |     |
| Расстройства тревожно-депрессивного спектра у пациенток с акушерским антифосфолипидным синдромом .....                                                                        | 614 |
| <i>А.Б. Борисова, Д.Ю. Вельтищев, Т.М. Решетняк, Т.А. Лисицына, Е.Л. Насонов</i>                                                                                              |     |
| Есть ли связь между остеопорозом и мочевой кислотой? .....                                                                                                                    | 622 |
| <i>Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, М.В. Козырева, Н.В. Демин</i>                                                                                                          |     |
| Клиническая характеристика псориатического артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона .....                                                                        | 627 |
| <i>Т.С. Паневин, Т.В. Кортаева, Ш.Ф. Эрдес, Р.В. Роживанов, Е.Г. Зоткин, С.И. Глухова, М.В. Черкасова</i>                                                                     |     |
| Оценка лабораторных показателей воспаления, инфекции и признаков субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой .....                                    | 633 |
| <i>А.В. Аршинов, Н.Ю. Левшин, И.Г. Маслова, А.А. Баранов, В.И. Емануйлов</i>                                                                                                  |     |
| Факторы прогрессирования коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Результаты двухлетнего динамического наблюдения .....                                             | 640 |
| <i>Е.М. Агафонова, Ш. Эрдес, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, А.В. Смирнов</i>                                                                                                     |     |
| Субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у больных системной красной волчанкой .....                                                                               | 646 |
| <i>Р.А. Каратеев, И.Г. Кириллова, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова</i>                                                                                                            |     |

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Энхондроматоз (болезнь Оллье): обзор литературы и описание клинического случая ..... | 653 |
| <i>Л.Н. Денисов, А.В. Смирнов, В.А. Нестеренко</i>                                   |     |

# C O N T E N T S

## LEADING ARTICLE

- Lymphoproliferative tumors in rheumatic diseases** ..... 575  
*Vadim R. Gorodetskiy, Irina V. Poddubnaya, Evgeny L. Nasonov*

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- The role of interleukin 17 in the pathogenesis of giant cell arteritis: New possibilities for pharmacotherapy** ..... 582  
*Evgeny L. Nasonov, Tatiana V. Beketova, Azamat M. Satybaldyev*

## REVIEWS AND LECTURES

- Ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis** ..... 590  
*Yulia L. Korsakova, Tatiana V. Korotaeva*
- The impact of cigarette smoking and smoking cessation on risk and phenotype of rheumatoid arthritis** ..... 598  
*Evgeniy G. Zotkin, Egor V. Pozhidaev, Andrey V. Gordeev*

## ORIGINAL RESEARCH

- Effectiveness and safety of TNF- $\alpha$  inhibitors and IL-6 pathway antagonists for refractory Takayasu arteritis** ..... 606  
*Varvara E. Logina, Nikolay M. Bulanov, Anna A. Efimova, Natalia P. Vlasova, Kira V. Makarova, Pavel I. Novikov, Sergey V. Moiseev*
- Anxiety-depressive spectrum disorders in patients with obstetric antiphospholipid syndrome** ..... 614  
*Anastasia B. Borisova, Dmitry Yu. Veltishchev, Tatiana M. Reshetnyak, Tatiana A. Lisitsyna, Evgeny L. Nasonov*
- Is there an association between osteoporosis and uric acid?** ..... 622  
*Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya, Maria V. Kozyreva, Nikolay V. Demin*
- Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men depending on testosterone levels** ..... 627  
*Taras S. Panevin, Tatiana V. Korotaeva, Shandor F. Erdes, Roman V. Rozhivanov, Evgeniy G. Zotkin, Svetlana I. Glukhova, Mariya V. Cherkasova*
- Assessment of laboratory indicators of inflammatory, infection and indicators of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus** ..... 633  
*Andrey V. Arshinov, Nikolay Yu. Levshin, Irina G. Maslova, Andrey A. Baranov, Vladislav I. Emanuylov*
- Factors of coxitis progression in patients with axial spondyloarthritis. Results of a two-year dynamic observation** ..... 640  
*Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes, Tatiana V. Dubinina, Anastasia B. Demina, Alexander V. Smirnov*
- Subclinical myocardial dysfunction of the left ventricular in patients with systemic lupus erythematosus** ..... 646  
*Roman A. Karateev, Irina G. Kirillova, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova*

## CLINICAL OBSERVATION

- Enchondromatosis (Ollier's disease): Literature review and clinical case description** ..... 653  
*Lev N. Denisov, Alexander V. Smirnov, Vadim A. Nesterenko*

# Лимфопролиферативные опухоли при ревматических болезнях

В.Р. Городецкий<sup>1</sup>, И.В. Поддубная<sup>2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1  
<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:**  
 Вадим Городецкий,  
**gorodetskiyblood@mail.ru**  
**Contacts:**  
 Vadim Gorodetskiy,  
**gorodetskiyblood@mail.ru**

**Поступила** 10.10.2024  
**Принята** 29.10.2024

Развитие лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями может значительно ухудшать качество жизни и негативно влиять на прогноз. В статье приведены современные данные о взаимосвязи лимфоидных опухолей с ревматическими заболеваниями. Даны практические рекомендации по дифференциальной диагностике Т-клеточного лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом с синдромом Фелти. Приведены результаты исследования патогенеза и биологических прогностических предикторов диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями. Изучение патогенеза развития лимфопролиферативных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями, несомненно, будет способствовать как более глубокому пониманию фундаментальных механизмов развития спорадических лимфопролиферативных опухолей и аутоиммунных заболеваний, так и разработке инноваций в лечении этих болезней.

**Ключевые слова:** лимфоидная опухоль, ревматическое заболевание, Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, синдром Фелти, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, патогенез  
**Для цитирования:** Городецкий ВР, Поддубная ИВ, Насонов ЕЛ. Лимфопролиферативные опухоли при ревматических болезнях. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):575–581.

## LYMPHOPROLIFERATIVE TUMORS IN RHEUMATIC DISEASES

Vadim R. Gorodetskiy<sup>1</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,3</sup>

The development of lymphoid tumors in patients with rheumatic diseases can significantly worsen the quality of life and negatively affect the prognosis. The article presents modern data on the relationship between lymphoid tumors and rheumatic diseases. Practical differential diagnosis guidelines of T cell large granular lymphocytic leukemia in patients with rheumatoid arthritis and Felty's syndrome are given. The results of the study of pathogenesis and biological predictors of diffuse large B cell lymphoma in patients with rheumatic diseases are presented. This study of the lymphoproliferative tumor pathogenesis in patients with rheumatic diseases sheds light on the mechanisms underlying the development of sporadic lymphoproliferative tumors and autoimmune diseases, as well as on the progress in the treatment of these diseases.

**Key words:** lymphoid tumor, rheumatic disease, T cell large granular lymphocytic leukemia, Felty's syndrome, diffuse large B cell lymphoma, pathogenesis

**For citation:** Gorodetskiy VR, Poddubnaya IV, Nasonov EL. Lymphoproliferative tumors in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):575–581 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-575-581

### Взаимосвязь между лимфоидными опухолями и ревматическими заболеваниями

Развитие лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями может значительно ухудшать качество жизни и негативно влиять на прогноз. На основании данных крупных регистровых исследований было установлено, что риск развития определенных вариантов неходжкинских лимфом или лимфомы Ходжкина при некоторых ревматических заболеваниях значительно выше риска развития этих вариантов лимфоидных опухолей в общей популяции [1–6].

Канонической можно считать ассоциацию между синдромом/болезнью Шегрена (СШ/БШ) и MALT-лимфомой с локализацией в слюнной железе. Тысячекратный риск развития MALT-лимфомы слюнной железы у пациентов с СШ/БШ позволяет онкологу заподозрить у пациента с MALT-лимфомой слюнной железы наличие СШ/БШ, а ревматологу – проявлять онкологическую настороженность [1]. Интересная и на данный момент патогенетически

не объяснимая ассоциация между СШ/БШ и MALT-лимфомой тимуса была выявлена на основании обзора литературы. К настоящему времени известно только 90 случаев MALT-лимфомы с локализацией в тимусе. У 55% этих пациентов было аутоиммунное заболевание и наиболее часто (в 35% случаев) – СШ/БШ [7].

Анализ больших когорт пациентов с Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛ лейкоз) выявил, что 3–28% пациентов имеют ревматоидный артрит (РА) [8–11]. При этом скрининговое исследование 529 пациентов с РА выявило клональную экспансию больших гранулированных Т-лимфоцитов в 3,6% случаев [12]. Еще одним ревматическим заболеванием, по-видимому, ассоциированным с Т-БГЛ лейкозом является спорадический миозит с включениями [13]. Проспективное обследование пациентов со спорадическим миозитом с включениями выявило клональную экспансию больших гранулированных цитотоксических Т-лимфоцитов у 22 (58%) из 38 пациентов [13]. В другом

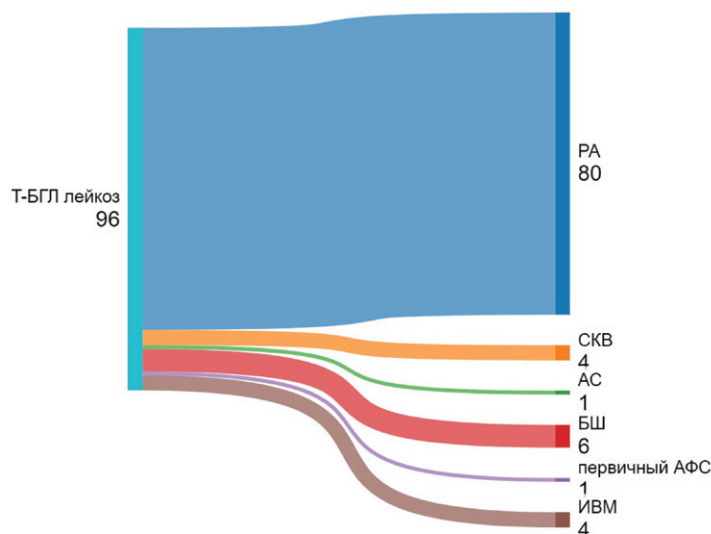
исследовании частота Т-БГЛ лейкоза у пациентов со спорадическим миозитом с включениями составляла только 4%, однако ни у одного из 65 пациентов с другими идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ) Т-БГЛ лейкоз не был выявлен [14].

Механизмы, лежащие в основе ассоциаций между лимфоидными опухолями и ревматическими заболеваниями, остаются во многом неизученными. Однако уже стало ясно, что в патогенез таких ассоциаций вовлечены различные сигнальные пути. Например, в паре СШ/БШ – MALT-лимфома слюнной железы это сигнальный путь NF- $\kappa$ B [15], а в паре РА – Т-БГЛ лейкоз – сигнальный путь JAK/STAT [16].

За 15 лет в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой у 395 пациентов старше 18 лет была диагностирована лимфоидная опухоль в сочетании с одним (или несколькими) ревматическими заболеваниями. У 7 (2%) пациентов диагностированы две лимфоидные опухоли. БШ и РА были преобладающими ревматическими заболеваниями и зарегистрированы в 62% и 29% случаев соответственно. У пациентов с БШ наиболее часто была выявлена MALT-лимфома слюнной железы, которая составляла 84% от общего числа лимфом в этой когорте, а у пациентов с РА доминирующей лимфоидной опухолью был Т-БГЛ лейкоз – в 69% случаев.

#### Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом и дифференциальный диагноз с синдромом Фелти

В нашем исследовании было 96 пациентов с Т-БГЛ лейкозом и ревматическим заболеванием. Ревматоидный артрит был диагностирован у 80 (83%) пациентов с Т-БГЛ лейкозом (рис. 1). Спектр других ревматических заболеваний включал системную красную волчанку, первичный антифосфолипидный синдром, анкилозирующий спондилит, БШ и ИВМ.



**Рис. 1.** Спектр ревматических заболеваний у пациентов с Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛ лейкоз): РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; АС – анкилозирующий спондилит; БШ – болезнь Шегрена; АФС – антифосфолипидный синдром; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии

Увеличение числа больших гранулированных лимфоцитов в крови свыше 2000 кл/мкл первоначально было облигатным критерием для диагностики Т-БГЛ лейкоза [17]. Впоследствии было показано, что случаи с более низким числом больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови также могут соответствовать этому диагнозу [18]. Изменение диагностических критериев, с одной стороны, позволило ставить диагноз Т-БГЛ лейкоза в случаях с низкой опухолевой нагрузкой в периферической крови, но, с другой стороны, потребовало использования молекулярных методов исследования для установления клональности Т-лимфоцитов с целью разграничения клональной экспансии больших гранулированных лимфоцитов от реактивной пролиферации.

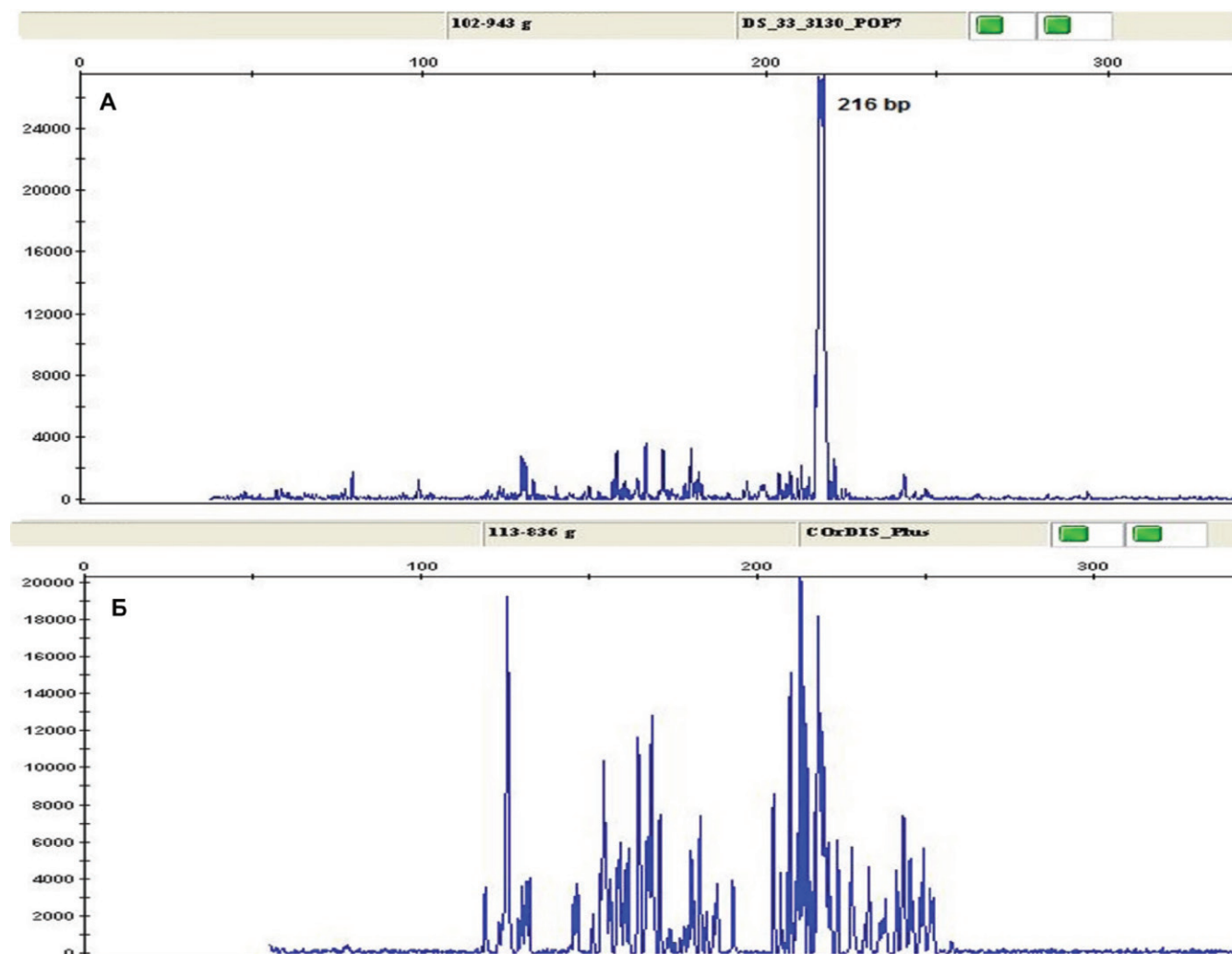
Развитие Т-БГЛ лейкоза наиболее часто манифестирует нейтропенией и спленомегалией [19], что у пациентов с РА может ошибочно трактоваться как внесуставные проявления РА и приводить к диагнозу синдром Фелти (СФ). Разграничение РА-ассоциированного Т-БГЛ лейкоза и СФ не только является предметом академического интереса, но и оказывает влияние на выбор терапии. Анти-В-клеточная терапия, например использование ритуксимаба, показала высокую эффективность при аутентичном СФ [20–23], но не имеет точки приложения для терапии Т-БГЛ лейкоза. В нашей когорте пациентов с РА-ассоциированным Т-БГЛ лейкозом нейтропения и спленомегалия также были наиболее частыми манифестациями Т-БГЛ лейкоза и диагностированы у 95% и 65% пациентов соответственно.

Дифференциальная диагностика между СФ и РА-ассоциированным Т-БГЛ лейкозом основывается на молекулярных методах (исследование перестройки генов Т-клеточного рецептора (T cell receptor (*TCR*)) и мутаций в гене *STAT3*), а также на оценке числа больших гранулированных лимфоцитов в крови с исследованием их иммунофенотипа.

Увеличение числа больших гранулированных лимфоцитов в крови более 2000 кл/мкл нехарактерно для СФ, но может наблюдаться при Т-БГЛ лейкозе [24]. В нашем исследовании увеличение числа больших гранулированных лимфоцитов в крови свыше 2000 кл/мкл наблюдалось только в 19% случаев.

Исследование перестройки генов *TCR* позволяет разграничить клональную экспансию больших гранулированных лимфоцитов от реактивного увеличения их числа, которое может наблюдаться, например, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [10]. Моноклональная перестройка генов *TCR* свидетельствует о наличии клона Т-лимфоцитов и необходима для установления диагноза Т-БГЛ лейкоза (рис. 2А). При СФ наблюдается поликлональная пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов, отсутствует доминирующий клон клеток и, соответственно, исследование перестройки генов *TCR* демонстрирует поликлональную картину реаранжировки генов *TCR* (рис. 2Б) [25].

Конституциональная активация JAK/STAT-сигнального пути является ключевым компонентом патогенеза Т-БГЛ лейкоза [26], а активирующие мутации в гене *STAT3*, хотя и не патогномоничны для Т-БГЛ лейкоза [27], но являются молекулярным маркером этого заболевания и выявляются в 27–72% случаев [28–31]. Кроме того, пациенты с Т-БГЛ лейкозом и мутациями в гене *STAT3* чаще имеют РА, чем пациенты без этих мутаций [29–31]. В нашей когорте пациентов с Т-БГЛ лейкозом и РА мутации



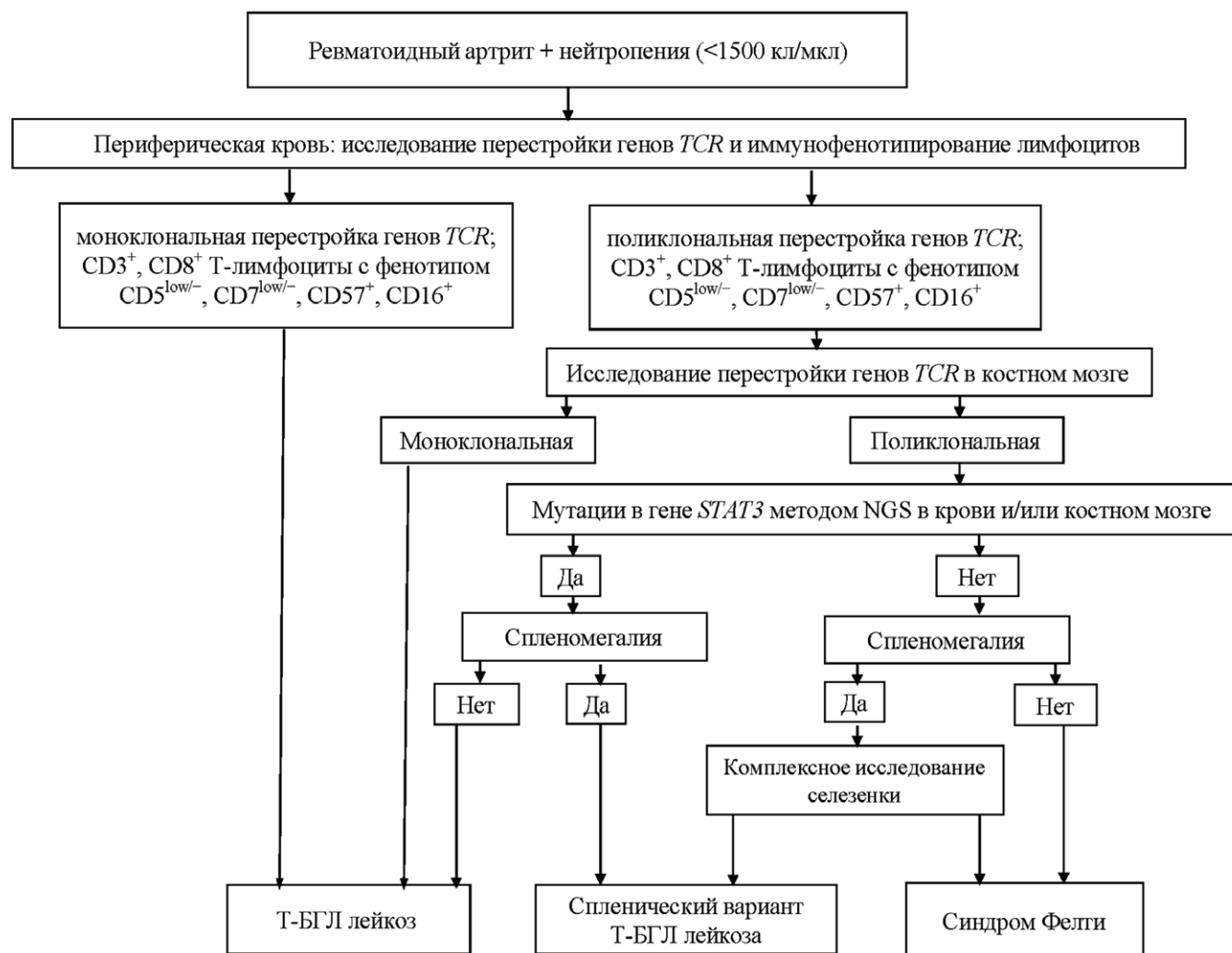
**Рис. 2.** Исследование перестроек генов Т-клеточного рецептора методом фрагментного анализа: А – моноклональная перестройка генов TCR; Б – поликлональная перестройка генов TCR

в гене *STAT3* методом секвенирования нового поколения (NGS, next-generation sequencing) были выявлены у 69% пациентов. Значение мутации в гене *STAT3* для дифференциальной диагностики между Т-БГЛ лейкозом и СФ обсуждается в литературе [32]. Выявление мутации не определяет опухоль *per se*, но однозначно свидетельствует о наличии клона. В соответствующем клиническом контексте, например нейтропения, спленомегалия и РА, выявление мутации в гене *STAT3* свидетельствует о наличии Т-БГЛ лейкоза, даже в отсутствии моноклональной картины реаранжировки генов *TCR* [33].

Молекулярные методы, а именно исследование Т-клеточной клональности методом фрагментного анализа и мутаций в гене *STAT3* методом NGS, были положены в основу алгоритма дифференциальной диагностики между Т-БГЛ лейкозом у пациентов с РА и СФ (рис. 3), который мы используем в практической работе. Необходимо подчеркнуть, что ни длительность РА или его активность, ни степень нейтропении или спленомегалии не могут использоваться для дифференциальной диагностики СФ и Т-БГЛ лейкоза у пациентов с РА [24].

Интересной патобиологической чертой Т-БГЛ лейкоза в нашей когорте пациентов было низкое содержание опухолевых клеток в периферической крови у пациентов

с Т-БГЛ лейкозом. У 43% пациентов число больших гранулированных лимфоцитов в крови было менее 500 кл/мкл (алейкемический вариант). Небольшое количество опухолевых клеток в периферической крови значительно затрудняет диагностику Т-БГЛ лейкоза, даже при использовании современных молекулярных методов оценки клональности, что может в итоге приводить к ошибочному диагнозу. Из-за низкой опухолевой нагрузки мы не могли установить клональность Т-лимфоцитов в периферической крови у 13% пациентов с РА-ассоциированным Т-БГЛ лейкозом в нашей когорте, что потенциально могло привести к неправильному диагнозу. Однако исследование костного мозга позволило выявить моноклональную реаранжировку генов *TCR* в клетках костного мозга у 64% пациентов с поликлональной перестройкой генов *TCR* в клетках периферической крови. Поэтому при клинической картине, предполагающей развитие Т-БГЛ лейкоза у пациентов с РА, но когда исследование периферической крови не позволяет подтвердить диагноз, мы рекомендуем проводить комплексное исследование костного мозга. В остальных случаях с поликлональной перестройкой генов *TCR* как в клетках периферической крови, так и в клетках костного мозга диагноз Т-БГЛ лейкоза основывался на результатах исследования селезенки и/или выявления мутации в гене *STAT3*.



**Рис. 3.** Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Фелти и Т-клеточного лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛ лейкоз) у пациентов с ревматоидным артритом; NGS – секвенирование нового поколения (next-generation sequencing); TCR – Т-клеточный рецептор (T cell receptor); STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3 gene

### Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов – триггер развития ревматоидного артрита

Еще несколько десятилетий тому назад были описаны случаи СФ без суставного синдрома [34–37]. Первоначально у этих пациентов были выявлены нейтропения и спленомегалия, и лишь впоследствии разворачивалась классическая картина РА. В настоящее время становится все более очевидным, что недиагностированный Т-БГЛ лейкоз был триггером развития РА в этих случаях.

Т-БГЛ лейкоз является индолентной гематологической опухолью с низкой пролиферативной активностью опухолевых клеток. Учитывая это, мы объединили в нашем исследовании в одну когорту пациентов, у которых Т-БГЛ лейкоз манифестировал до клинического дебюта РА или одновременно с РА и пациентов, у которых Т-БГЛ лейкоз манифестировал в течение первого года от начала РА. У 55 (69%) пациентов Т-БГЛ лейкоз дебютировал в диапазоне от 2 до 42 лет (медиана – 10 лет) после начала РА, а у 25 (31%) пациентов – до начала, одновременно или в течение одного года после начала РА.

В случаях, когда РА предшествует развитию Т-БГЛ лейкоза, выдвинута теория, что в ответ на аутоантиген, происходит поликлональная пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов, которая поддерживается цитокинами (интерлейкин (IL) 6, IL-12 и IL-15). Через этап олигоклональной пролиферации в итоге развивается моноклональная пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов, которая в результате мутаций в гене *STAT3* или других генетических альтераций становится независимой от антигенной стимуляции и приобретает пролиферативные преимущества.

Когда Т-LGL лейкоз предшествует РА или манифестирует примерно в одно время с ним, была выдвинута теория, что Т-БГЛ лейкоз является триггером развития РА [38, 39]. В основе этой теории лежит способность цитотоксических Т-лимфоцитов продуцировать белок перфорин, который может вызывать образование пор в мембране клетки-мишени, что вызывает приток ионов кальция в клетку и приводит к активации пептидил-аргинин деминаз, гиперцитруллинированию [40–42] и осмотическому лизису клетки. Неконтролируемое гиперцитруллинирование генерирует избыточное количество антигенов,

которые у генетически предрасположенных людей может инициировать образование аутоантител и в итоге приводить к развитию РА.

### **Идиопатические воспалительные миопатии и Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов**

В нашей когорте у 5 из 10 пациентов с ИВМ был диагностирован БГЛ-лейкоз (Т-клеточный — в 4 случаях и НК-клеточный — в 1 случае). У 2 пациентов с БГЛ-лейкозом был выявлен спорадический миозит с включениями. Учитывая редкость обеих патологий, это совпадение кажется неслучайным. Философский вопрос «что первично: курица или яйцо?», т. е. хроническая антигенная стимуляция неизвестным антигеном, локализованным на мембране мышечных волокон, приводит к клональной экспансии больших гранулированных лимфоцитов или, наоборот, клональные цитотоксические лимфоциты, имеющие тропность к мышечной ткани, вызывают спорадический миозит с включениями — остается предметом дискуссии [13, 43]. В настоящее время отсутствует лечение, которое бы препятствовало неуклонно прогрессирующему течению спорадического миозита с включениями. В связи с этим изучение возможной патогенетической связи между БГЛ-лейкозом и спорадическим миозитом с включениями представляется особенно актуальным, так как терапия, направленная на элиминацию опухолевых клеток, возможно, окажет позитивное влияние на течение спорадического миозита с включениями.

### **Патогенез и факторы прогноза крупноклеточной В-клеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями**

Одним из наиболее жизненно угрожающих состояний у пациентов с ревматическими заболеваниями является развитие крупноклеточной В-клеточной лимфомы [44]. Этот вариант лимфоидной опухоли был диагностирован у 27 (7%) из 395 пациентов в среднем через 19,5 года после дебюта ревматического заболевания. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) составляла 93% всех крупноклеточных В-клеточных лимфом, и в 7% случаев у пациентов была диагностирована крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами.

Установлено, что иммунокомпрометированные пациенты более подвержены риску развития Эпштейна — Барр вирус (ЭБВ)-позитивной ДВККЛ, чем иммунокомпетентные [45]. По данным литературы, частота ЭБВ-позитивной ДВККЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями значительно варьирует и составляет от 0% [46, 47] до 47% [48]. В нашей популяции пациентов ЭБВ-позитивная ДВККЛ диагностирована только в 10% случаев, что свидетельствует о том, что ЭБВ не являлся основным триггером развития ДВККЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями в нашей популяции пациентов.

ДВККЛ может возникать *de novo* или в результате трансформации предшествующей индолентной В-клеточной лимфомы. В нашей когорте у 6 пациентов были выявлены две лимфоидные опухоли (ДВККЛ и лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ)), что позволило оценить клональную взаимосвязь между ними. Результаты фрагментного анализа перестройки генов вариабельного региона тяжелой цепи

иммуноглобулинов показали, что в 5 случаях ДВККЛ была клонально идентична соответствующей ЛМЗ, что предполагало происхождение ДВККЛ в результате трансформации ЛМЗ [49]. Аналогичное исследование было выполнено В. Kieseewetter и соавт., в котором клональная взаимосвязь была выявлена в 8 из 11 пар ЛМЗ и ДВККЛ [50].

Необходимо отметить, что у всех 6 пациентов с ЛМЗ и ДВККЛ в нашем исследовании был диагностирован синдром или болезнь Шегрена. Учитывая, что в большинстве проанализированных случаев ДВККЛ происходила из ЛМЗ, более агрессивный подход к терапии индолентной ЛМЗ у пациентов с СШ/БШ может быть оправдан с позиции профилактики развития ДВККЛ и требует дальнейшего изучения.

Общая выживаемость в нашей когорте пациентов с ревматическими заболеваниями и крупноклеточной В-клеточной лимфомой была неудовлетворительной. Медиана общей выживаемости после установления диагноза крупноклеточной В-клеточной лимфомы составляла 10 месяцев (диапазон 0–238 месяцев), а 5-летняя общая выживаемость — 46%. Причины такой низкой выживаемости, возможно, связаны с патобиологическими особенностями ДВККЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями: дополнительные копии гена *c-MYC* были выявлены у 32% пациентов, *non-GCB* подтип — в 75% случаев. Эти характеристики являются неблагоприятными биологическими прогностическими предикторами крупноклеточной В-клеточной лимфомы [51–56]. Применение интернационального прогностического индекса (клинический предиктор прогноза ДВККЛ) у пациентов с ревматическими заболеваниями затруднено, так как нередко невозможно определить, какое из двух заболеваний привело к снижению функционального/соматического статуса пациента.

Неуклонно прогрессирующий рост числа ревматическими заболеваниями в Российской Федерации [57], а также негативный прогноз, связанный с развитием лимфопролиферативных опухолей у пациентов с иммуновоспалительными (аутоиммунными) болезнями, обуславливают актуальность изучения этой мультидисциплинарной проблемы. Кроме того, изучение патогенетической взаимосвязи между ревматическими заболеваниями и лимфоидными неоплазиями, несомненно, будет способствовать как более глубокому пониманию фундаментальных механизмов развития спорадических лимфопролиферативных опухолей и аутоиммунных заболеваний, так и разработке инноваций в лечении и оптимальных алгоритмов диагностики этих болезней при их сочетании.

### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### **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

- Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis within the Inter-Lymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029–4038. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974
- Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: A review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2069–2077. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0300
- Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(1):51–60. doi: 10.1093/jnci/dji004
- Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27(4):750–756. doi: 10.1006/bcmd.2001.0442
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129–134. doi: 10.1097/01.bor.0000209423.39033.94
- Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: A nationwide cohort study. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2025–2030. doi: 10.1093/annonc/mdl365
- Kitamura W, Asada N, Tabata T, Shibata R, Nishi T, Kato Y, et al. Transformed diffuse large B-cell lymphoma from marginal zone lymphoma in the anterior mediastinum: A case report and review of the literature. *J Clin Exp Hematop*. 2022;62(1):35–40. doi: 10.3960/jslr.21010
- Dong N, Castillo Tokumori F, Isealunhe L, Zhang Y, Tandon A, Knepper TC, et al. Large granular lymphocytic leukemia – A retrospective study of 319 cases. *Am J Hematol*. 2021;96(7):772–780. doi: 10.1002/ajh.26183
- Bareau B, Rey J, Hamidou M, Donadieu J, Morcet J, Reman O, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: A report on 229 cases. *Haematologica*. 2010;95(9):1534–1541. doi: 10.3324/haematol.2009.018481
- Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood*. 1993;82(1):1–14.
- Zhu Y, Gao Q, Hu J, Liu X, Guan D, Zhang F. Clinical features and treatment outcomes in patients with T-cell large granular lymphocytic leukemia: A single-institution experience. *Leuk Res*. 2020;90:106299. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106299
- Schwaneck EC, Renner R, Junker L, Einsele H, Gadeholt O, Geissinger E, et al. Prevalence and characteristics of persistent clonal T cell large granular lymphocyte expansions in rheumatoid arthritis: A comprehensive analysis of 529 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):1914–1922. doi: 10.1002/art.40654
- Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, Kristensen T, Dorfman DM. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1348–1360. doi: 10.1093/brain/aww024
- Naddaf E, Shelly S, Mandrekar J, Chamberlain AM, Hoffman EM, Ernste FC, et al. Survival and associated comorbidities in inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):2016–2024. doi: 10.1093/rheumatology/keab716
- Quintanilla-Martinez L, Fend F. Turning up the heat on salivary gland MALT lymphoma. *Blood*. 2022;139(14):2094–2096. doi: 10.1182/blood.2021012624
- Насонов ЕЛ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):605–609. [Nasonov EL. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022;94(5):605–609 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201501
- Semenzato G, Pandolfi F, Chisesi T, De Rossi G, Pizzolo G, Zambello R, et al. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. A heterogeneous disorder ranging from indolent to aggressive conditions. *Cancer*. 1987;60(12):2971–2978. doi: 10.1002/1097-0142(19871215)60:12<2971::aid-cnrcr2820601220>3.0.co;2-o
- Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G, Oshimi K, Loughran TP Jr. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: Updated criteria for diagnosis. *Blood*. 1997;89(1):256–260.
- Cheon H, Dziewulska KH, Moosic KB, Olson KC, Gru AA, Feith DJ, et al. Advances in the diagnosis and treatment of large granular lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(2):103–112. doi: 10.1007/s11899-020-00565-6
- Narváez J, Domingo-Domenech E, Gómez-Vaquero C, López-Vives L, Estrada P, Aparicio M, et al. Biological agents in the management of Felty's syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(5):658–668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.008
- Shipley E, Héraud A, Hennette A, Vernhes JP. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):621–622. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.02.018
- Wang CR, Chiu YC, Chen YC. Successful treatment of refractory neutropenia in Felty's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(4):340–341. doi: 10.1080/03009742.2017.1334816
- Proc K, Madej M, Wiland P, Sebastian A. Biological treatment in Felty's syndrome with profound neutropenia. *Reumatologia*. 2023;61(3):213–218. doi: 10.5114/reum/167472
- Gorodetskiy VR, Sidorova YV, Kupryshina NA, Vasilyev VI, Probatova NA, Ryzhikova NV, et al. Analysis of a single-institution cohort of patients with Felty's syndrome and T-cell large granular lymphocytic leukemia in the setting of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):147–156. doi: 10.1007/s00296-020-04757-4
- Burks EJ, Loughran TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev*. 2006;20(5):245–266. doi: 10.1016/j.blre.2006.01.003
- Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R, Turkson J, Oshiro M, Kothapalli R, et al. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest*. 2001;107(3):351–362. doi: 10.1172/JCI9940
- Shahmarvand N, Nagy A, Shahryari J, Ohgami RS. Mutations in the signal transducer and activator of transcription family of genes in cancer. *Cancer Sci*. 2018;109(4):926–933. doi: 10.1111/cas.13525
- Fasan A, Kern W, Grossmann V, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S. STAT3 mutations are highly specific for large granular lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(7):1598–1600. doi: 10.1038/leu.2012.350
- Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, Koskela H, Leblanc F, Peng Ng K, et al. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood*. 2012;120(15):3048–3057. doi: 10.1182/blood-2012-06-435297
- Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, van Adrichem AJ, Kuusanmäki H, Andersson EI, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1905–1913. doi: 10.1056/NEJMoa1114885
- Shi M, He R, Feldman AL, Viswanatha DS, Jevremovic D, Chen D, et al. STAT3 mutation and its clinical and histopathologic correlation in T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Hum Pathol*. 2018;73:74–81. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.014
- Wegscheider C, Ferincz V, Schöls K, Maieron A. Felty's syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1238405. doi: 10.3389/fmed.2023.1238405
- Gorodetskiy V, Sidorova Y, Biderman B, Kupryshina N, Ryzhikova N, Sudarikov A. STAT3 mutations in “gray-zone” cases of T-cell large granular lymphocytic leukemia associated with autoimmune rheumatic diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1000265. doi: 10.3389/fmed.2022.1000265
- Armstrong RD, Fernandes L, Gibson T, Kauffmann EA. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6405):1620. doi: 10.1136/bmj.287.6405.1620
- Bradley JD, Pinals RS. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1(3):257–259.

36. Fitzgerald P, O'Brien AA, Daly PA. Felty's syndrome presenting with severe extra-articular features in the absence of clinical rheumatoid arthritis. *Ir Med J*. 1984;77(12):397-398.
37. Rozin A, Hoffman R, Hayek T, Balbir-Gurman A. Felty's syndrome without rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):701-704. doi: 10.1007/s10067-012-2157-3
38. Marchand T, Lamy T. The complex relationship between large granular lymphocyte leukemia and rheumatic disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024;20(3):291-303. doi: 10.1080/1744666X.2023.2292758
39. Moosic KB, Ananth K, Andrade F, Feith DJ, Darrah E, Loughran TP Jr. Intersection between large granular lymphocyte leukemia and rheumatoid arthritis. *Front Oncol*. 2022;12:869205. doi: 10.3389/fonc.2022.869205
40. Law RH, Lukoyanova N, Voskoboinik I, Caradoc-Davies TT, Baran K, Dunstone MA, et al. The structural basis for membrane binding and pore formation by lymphocyte perforin. *Nature*. 2010;468(7322):447-451. doi: 10.1038/nature09518
41. Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):72-78. doi: 10.1097/BOR.0000000000000452
42. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, Darrah E, Haque UJ, Lee DM, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra150. doi: 10.1126/scitranslmed.3006869
43. Hohlfeld R, Schulze-Koops H. Cytotoxic T cells go awry in inclusion body myositis. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1312-1314. doi: 10.1093/brain/aww053
44. Поддубная ИВ, Бабичева ЛГ, Барях ЕА. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету. *Современная онкология*. 2023;25(3):342-345. [Poddubnaya IV, Babicheva LG, Bariakh EA. Diffuse large B-cell lymphoma: Strokes to the epidemiological portrait. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):342-345 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2023.3.202402
45. Heslop HE. Biology and treatment of Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;260-266. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.260
46. Kojima M, Itoh H, Shimizu K, Saruki N, Murayama K, Higuchi K, et al. Malignant lymphoma in patients with systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis): A clinicopathologic study of 24 Japanese cases. *Int J Surg Pathol*. 2006;14(1):43-48. doi: 10.1177/106689690601400108
47. Kojima M, Tsukamoto N, Yokohama A, Suzuki Y, Shimizu K, Nishikawa M, et al. B-cell lymphoma associated with Sjögren's syndrome among Japanese patients: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *J Clin Exp Hematop*. 2009;49(2):89-95. doi: 10.3960/jslrr.49.89
48. Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, Sato K, Miyoshi H, Niino D, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: Histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol*. 2013;91(1):20-28. doi: 10.1111/ejh.12116
49. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Radenska-Lopovok SG, Ryzhikova NV, Sidorova YV, Sudarikov AB. Clonal relationship of marginal zone lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in Sjögren's syndrome patients: Case series study and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2020;40(3):499-506. doi: 10.1007/s00296-019-04470-x
50. Kiesewetter B, Lamm W, Dolak W, Lukas J, Mayerhoefer ME, Weber M, et al. Transformed mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A single institution retrospective study including polymerase chain reaction-based clonality analysis. *Br J Haematol*. 2019;186(3):448-459. doi: 10.1111/bjh.15953
51. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):200-207. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0368
52. Fu K, Weisenburger DD, Choi WW, Perry KD, Smith LM, Shi X, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4587-4594. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9277
53. Ichiki A, Carreras J, Miyaoka M, Kikuti YY, Jibiki T, Tazume K, et al. Clinicopathological analysis of 320 cases of diffuse large B-cell lymphoma using the Hans classifier. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57(2):54-63. doi: 10.3960/jslrr.17029
54. Lu TX, Fan L, Wang L, Wu JZ, Miao KR, Liang JH, et al. MYC or BCL2 copy number aberration is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2015;6(21):18374-18388. doi: 10.18632/oncotarget.4073
55. Quesada AE, Medeiros LJ, Desai PA, Lin P, Westin JR, Hawsawi HM, et al. Increased MYC copy number is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2017;30(12):1688-1697. doi: 10.1038/modpathol.2017.93
56. Yoon SO, Jeon YK, Paik JH, Kim WY, Kim YA, Kim JE, et al. MYC translocation and an increased copy number predict poor prognosis in adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), especially in germinal centre-like B cell (GCB) type. *Histopathology*. 2008;53(2):205-217. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03076.x
57. Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133-140. [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133-140 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140

Городецкий В.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8428-1281>

Поддубная И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

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

# Роль интерлейкина 17 в патогенезе гигантоклеточного артериита: новые возможности фармакотерапии

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, Т.В. Бекетова<sup>1,3,4</sup>, А.М. Сатыбалдыев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>3</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет»

107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

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

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

<sup>3</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation



**Насонов Е.Л.** – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»



**Бекетова Т.В.** – д.м.н., заведующая ревматологическим отделением (с нефрологическими койками и кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории системного склероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»



**Сатыбалдыев А.М.** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Гигантоклеточный артериит (ГКА) относится к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям (ИВРЗ). Обращается внимание на парадоксальным несоответствием между высокой эффективностью глюкокортикоидов (ГК) в краткосрочной перспективе и нарастанием тяжести патологии, связанной с сохраняющейся воспалительной активностью и накоплением органических повреждений, индуцированных ГК, в отдаленной перспективе, что свидетельствует о необходимости совершенствования терапии, в первую очередь в направлении оптимизацией применения ГК. Новые возможности фармакотерапии ГКА связаны с применением моноклональных антител (мАТ), блокирующих активность цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе ИВРЗ. Среди фармакологических «мишеней» особое внимание привлекает интерлейкин (ИЛ) 6, а также ИЛ-17. В настоящее время разработано несколько мАТ, специфичных в отношении ИЛ-17. В статье суммированы данные, касающиеся патогенетического значения ИЛ-17 при ГКА и перспективы фармакотерапии ГКА с использованием мАТ к ИЛ-17.

**Ключевые слова:** гигантоклеточный артериит, интерлейкин 17, секукинумаб

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Сатыбалдыев АМ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе гигантоклеточного артериита: новые возможности фармакотерапии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):582–589.

## THE ROLE OF INTERLEUKIN 17 IN THE PATHOGENESIS OF GIANT CELL ARTERITIS: NEW POSSIBILITIES FOR PHARMACOTHERAPY

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Tatiana V. Beketova<sup>1,3,4</sup>, Azamat M. Satybaldyev<sup>1</sup>

Giant cell arteritis (GCA) characterized by the paradoxical discrepancy between the high effectiveness of glucocorticoid (GCs) in the short term and the increase in signs associated with the persistence of inflammatory activity and the accumulation of organ damage induced by GCs in the long term, which indicates the need for the use of therapy, primarily in the direction of optimizing the use of GCs. New opportunities for pharmacotherapy of GCA are associated with the use of monoclonal antibodies (mAbs) that block the activity of cytokines involved in the immunopathogenesis of IMIRDs. Among pharmacological “targets”, interleukin (IL) 6, as well as IL-17, attracts special attention. Currently, several mAbs specific for IL-17 have been developed. The article summarizes data regarding the pathogenetic significance of IL-17 in GCA and the prospects for pharmacotherapy of GCA using mAbs to IL-17.

121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A  
 \*Moscow Polytechnic University  
 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

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

**Поступила** 11.02.2024  
**Принята** 16.04.2024

**Key words:** giant cell arteritis, interleukin 17, secukinumab

**For citation:** Nasonov EL, Beketova EV, Satybaltayev AM. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of giant cell arteritis: New possibilities for pharmacotherapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):582–589 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-582-589

## 1. Введение

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) — иммуно-воспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), развивающиеся у лиц пожилого возраста [1–3]. ГКА — наиболее частая форма системных васкулитов, характеризуется гранулематозным воспалением сосудов аорты, приводящим к ишемическим сосудистым нарушениям, и сопровождается конституциональными симптомами (лихорадка, похудание, анорексия, усталость, депрессия), отражающими развитие системного воспаления. Для РПМ наряду с конституциональными симптомами характерно развитие боли и скованности в области плечевого, тазового пояса, реже — периферического артрита [2–4]. Развитие у 40–60% пациентов с ГКА клинических проявлений РПМ и латентного ГКА у 20–30% пациентов с РПМ [5, 6] и сходство иммунопатологических нарушений позволяют рассматривать ГКА и РПМ в рамках единой комплексной «аутоиммунно-аутовоспалительной» патологии, определяемой как «заболевания спектра ГКА-РПМ» (GCA-PMR spectrum disease) [7].

Проблемы иммунопатогенеза ГКА обсуждены в серии обзоров [8–10]. Механизмы сосудистого повреждения при ГКА определяются патологической активацией иммунных клеток (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, миелоидные и стромальные клетки, моноциты, нейтрофилы), приводящей к индукции Th1-, Th17- и В-клеточного иммунного ответа. При ГКА условно выделяют два основных механизма патогенеза, первый из которых проявляется гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-17, ИЛ-1, а второй — с ИЛ-12, индуцирующим активацию Th1-иммунного ответа, характеризующегося синтезом интерферона (ИФН)  $\gamma$ . В целом патогенез ГКА связывают с дисбалансом взаимодействия Th1-клеток, Th17-клеток, регуляторных (рег) Т-клеток, составляющим основу развития иммунопатологического процесса и при других ИВРЗ [11–14].

## 2. Характеристика интерлейкина 17

Напомним, что CD4<sup>+</sup> Т-хелперные (Th, T helpers) клетки, включающие 7 субпопуляций, занимают центральное место в иницировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа и характеризуются уникальным профилем синтеза «индукторных» и «эффекторных» цитокинов [15]. Среди них важное значение придают Th17-иммунному ответу, физиологическая функция кото-

рого заключается в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций [11, 12, 16]. В то же время поляризация иммунного ответа в направлении активации Th17-клеток играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра ИВРЗ [17, 18], включая системные васкулиты [14, 19]. Напомним, что семейство ИЛ-17 цитокинов включает 6 изоформ (ИЛ-17A → ИЛ-17F), среди которых ИЛ-17A и ИЛ-17F обладают наиболее мощным «провоспалительным» потенциалом и реализуют свои биологические эффекты за счет связывания с ИЛ-17 рецепторами (IL-17RA → IL-17RE). В кровяном русле ИЛ-17A циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ-17A, или гетеродимера, включающего ИЛ-17F. Наряду с Th17-клетками, ИЛ-17 синтезируются многими клетками, участвующими в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.). Связывание ИЛ-17A с рецептором активирует Act1 (адапторный белок ИЛ-17 рецептора), участвующий в регуляции сигнальных путей не только ИЛ-17, но и других «провоспалительных» цитокинов и хемокинов: NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), СЕВР (CAAT-enhancer-binding proteins) и MAPK (mitogen-activated protein kinase). Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток, включающая несколько стадий (инициация, амплификация и стабилизация), регулируется различными цитокинами и факторами роста. Особую роль играет ИЛ-23, который, «стабилизируя» фенотип Th17-клеток, и является центральным компонентом оси ИЛ-23/ИЛ-17, активация которой определяет патогенный потенциал Th17-клеток. Наряду с ИЛ-23, в формировании Th17-иммунного ответа на разных его стадиях участвуют трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), ИЛ-1 и ИЛ-6. Th17-иммунный ответ характеризуется выраженной «пластичностью», что находит свое отражение в формировании различных субпопуляций Th17-клеток с «патогенными», «непатогенным» и «регуляторным» фенотипами [16, 20]. Сами цитокины семейства ИЛ-17 обладают умеренной «провоспалительной» активностью, но характеризуются множественными перекрещивающимися с другими «провоспалительными» цитокинами амплифицирующими и аддитивными эффектами. К ним в первую очередь относятся фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6, ИЛ-1, гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ИФН- $\gamma$ , которые занимают центральное место в развитии хронического воспаления.

3. Роль интерлейкина 17 в патогенезе гигантоклеточного артериита

Еще в 2008 г. были получены данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о потенциальной роли ИЛ-17 в патогенезе васкулитов крупных сосудов [21]. Было показано, что у трансгенных мышей, дефицитных по IFN-4 (interferon regulatory factor 4) и IFNB4 (interferon-4-binding protein) отмечается гиперпродукция ИЛ-17 и ИЛ-21 и тяжелое воспаление аорты, напоминающее гранулематозное поражение при васкулитах крупных сосудов. В дальнейшем было установлено, что при ГКА отмечается экспансия Th17-клеток [22–25] в сочетании со снижением Трег-клеток и возможность коррекции дефекта Трег на фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) и ингибиторами ИЛ-6 [24, 25]. При ГКА активность воспаления коррелирует с формированием Трег-клеток, синтезирующих ИЛ-17 («воспалительные» Трег), уровень которых снижается при блокаде ИЛ-6 [26]. При ГКА наряду с экспансией Th17 отмечается пролиферация Th1-клеток, но при впервые развившемся ГКА преобладает Th17-тип иммунного ответа [27]. В биоптатах височных артерий при ГКА избыточное содержание Th17-клеток выявляется во всех компонентах сосудистой стенки, включая vasa vasorum адвентиции, и ассоциируется с синтезом ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-23 моноцитами. В целом экспансия Th17-клеток в адвентиции vasa vasorum коррелирует с выраженностью системного воспаления [28] и обнаружением NETs (neutrophil extracellular traps) [29], отражающих активацию нейтрофилов, участвующих в развитии сосудистой патологии при иммуновоспалительных заболеваниях [30, 31]. В сыворотках пациентов с ГКА отмечено увеличение биомаркеров NETs (комплекс миелопероксидаза/дезоксирибонуклеиновая кислота) [32]. У пациентов с ГКА отмечено увеличение концентрации ИЛ-17 в супернатантах культивированных лейкоцитов, а сывороточный уровень ИЛ-17A коррелирует с индексом BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), отражающего активность ГКА [33]. Ремоделирование сосудов при ГКА характеризуется трансформацией сосудистых гладкомышечных

клеток (СГМК) в миофибробласты (МФ), которые мигрируют в интиму сосудов, подвергаются пролиферации и синтезируют внеклеточные матриксные белки (коллаген типов 1 и 3, фибронектин), участвующие в гиперплазии неоинтимы, формировании стеноза и окклюзии сосудов. Полагают, что МФ обладают способностью поддерживать поляризацию CD4<sup>+</sup> Т-клеток в направлении формирования Th1- и Th17-клеток [34]. В культуре МФ ИЛ-17 не оказывает прямого действия на пролиферацию и миграцию МФ, но индуцирует экспрессию мРНК генов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12p35, сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ГМ-КСФ, хемокинов [35]. Примечательно, что ИФН- $\gamma$  проявляет синергические эффекты с ИЛ-17 в отношении активации экспрессии генов «провоспалительных» цитокинов. В культуре (*ex vivo*) клеток височной артерии ИЛ-17 стимулирует экспрессию мРНК генов ИЛ-6, СЭФР, ГМ-КСФ, хемокинов, в то время как блокирование ИЛ-17 с использованием мАТ (секукинумаб) подавляет синтез ИЛ-6 и CCL20 (C-C motif chemokine ligand 20). По данным эпигенетических исследований, при ГКА поражение височных артерий ассоциируется с гипометилированием генов клеток, участвующих в формировании Th1- и Th17-иммунного ответа [36]. Риск развития ГКА связан с полиморфизмом SNPs (rs4711998, rs2275913, rs7747909), расположенных в локусе, кодирующем ИЛ-17A [37]. В целом полученные результаты позволяют обсуждать роль ИЛ-17 в развитии поражения сосудов при ГКА.

4. Применение моноклональных антител к интерлейкину 17A при гигантоклеточном артериите

Данные о патогенетической значимости Th17-иммунного ответа при ГКА послужили основанием для изучения эффективности моноклональных антител (мАТ) к ИЛ-17A для лечения этого заболевания. Напомним, что первым препаратом этого класса был секукинумаб (СЕК), который в начале разрабатывался для лечения ревматоидного артрита (РА), но затем стал с успехом использоваться для лечения псориаза, псориатического артрита (ПсА) и анкилозирующего спондилита (АС). Наряду с СЕК, в настоящее время разработано несколько типов мАТ к ИЛ-17, общая характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика моноклональных антител к интерлейкину 17

| Препараты                                 | Характеристика                            | Зарегистрированные показания                                        | Клинические исследования                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Моноклональные антитела к ИЛ-17           |                                           |                                                                     |                                                                                                                                                                                                        |
| Секукинумаб                               | Человеческие мАТ (IgG1) к ИЛ-17A          | Псориаз, ПсА, АС, нрАксСпа, ювенильный ПсА, ЭАА, гнойный гидраденит | Буллезный пемфигOID (NCT03099538)<br>Волчаночный нефрит (фаза III; NCT04181762)<br>Ревматическая полимиалгия (фаза III; NCT05767034)<br>Гигантоклеточный артериит (фаза III; NCT04930094, NCT05380453) |
| Иксекизумаб                               | Гуманизированные мАТ (IgG4) к ИЛ-17A      | Псориаз, ПсА, АС                                                    | Акне (NCT04979520)<br>Сахарный диабет 1-го типа (фаза II; NCT04589325)<br>Депрессия (фаза II; NCT04979910)                                                                                             |
| Бимекизумаб                               | Человеческие мАТ (IgG1) к ИЛ-17A и ИЛ-17F | Псориаз                                                             | Гнойный гидраденит (NCT04242498)                                                                                                                                                                       |
| Нетакимаб                                 | Гуманизированные мАТ к ИЛ-17A             | Псориаз, ПсА, АС                                                    |                                                                                                                                                                                                        |
| Моноклональные антитела к рецептору ИЛ-17 |                                           |                                                                     |                                                                                                                                                                                                        |
| Бродалумаб                                | Человеческие мАТ (IgG2) к рецептору ИЛ-17 | Псориаз                                                             | Системная склеродермия (фаза I; NCT04368403)                                                                                                                                                           |

Примечание: ИЛ – интерлейкин; мАТ – моноклональные антитела; ПсА – псориатический артрит; АС – анкилозирующий спондилит; нрАксСпа – нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

Данные клинических наблюдений за пациентами, получавшими МАТ к ИЛ-17 по поводу псориатического артрита (ПсА), осложнившегося развитием ГКА, продемонстрировали эффективность СЕК [38] и иксекизумаба [39] не только в отношении поражения кожи и суставов, но и активности ГКА.

Это послужило основанием для проведения многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) (фаза II; TitAIN), посвященного изучению эффективности и безопасности СЕК при ГКА [40, 41]. В исследование вошли 65 пациентов (52 женщины, 13 мужчин), средний возраст 75 лет, которые были рандомизированы на 2 группы: СЕК ( $n=27$ ) и плацебо (ПЛ) ( $n=25$ ). Длительность исследования составила 52 недели. Все пациенты получали ГК в дозе  $>40$  мг/день (63%), остальные — в дозе  $<40$  мг/день. «Первичной конечной точкой», выбранной для оценки эффективности терапии, была частота стойкой ремиссии через 28 нед. На основании Байесовского анализа (оптимален при анализе малых выборок) стойкая ремиссия имела место у 70% пациентов в группе СЕК и у 20% в группе плацебо, а через 52 нед. — у 56% и 8% пациентов соответственно. В течение 28 нед. обострение имело место у 5 пациентов в группе СЕК и у 11 пациентов в группе ПЛ, а через 52 нед. — у 6 и 15 пациентов соответственно. Через 52 нед. средняя кумулятивная доза ГК в группе СЕК были ниже, чем в группе ПЛ. Большинство пациентов в группе СЕК снизили ГК до  $\leq 5$  мг/день быстрее (через 19 нед.), чем в группе ПЛ (через 28 нед.). При оценке динамики показателей, отражающих качество жизни пациентов (через 52 нед.), по сравнению с исходным установлено положительное влияние терапии СЕК на параметр общей оценки состояния по мнению врача ( $-9,5$  мм против  $+4$  мм в группах СЕК и ПЛ соответственно), общей оценки состояния по мнению пациента ( $-19,2$  мм против  $-15,9$  мм в группах СЕК и ПЛ соответственно) и большинству доменов SF-36 (The Short Form 36). Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, получавших СЕК и ПЛ, была сходной; непредсказуемых НЛР и связанных с лечением летальных исходов отмечено не было.

## 5. Обсуждение

ГКА — тяжелый системный васкулит крупных сосудов, поражающий пациентов пожилого возраста, осложняющийся развитием сосудистой патологии (инсульт, поражение коронарных и периферических сосудов, венозный тромбоз) и нарушением качества жизни пациентов [2,42]. Патогенетические механизмы ГКА связаны с патологией, затрагивающей практически все компоненты иммунной системы, среди которых важное значение играет активация Th17-иммунного ответа [14]. Для лечения ГКА используется весь арсенал современных противовоспалительных препаратов, но ведущее место занимает терапия ГК [43, 44]. Однако более чем у половины пациентов ГКА, получавших монотерапию ГК, на фоне снижения дозы развивается обострение, а у трети пациентов имеет место стероид-зависимость и развитие широкого спектра НЛР [45–47]. Это свидетельствует о необходимости совершенствования терапии как в направлении оптимизации применения ГК, так и поиска новых терапевтических «мишеней» [48].

Новые возможности фармакотерапии ГКА связаны с применением МАТ, блокирующих ИЛ6-зависимое воспаление [49], среди которых тоцилизумаб (ТЦЗ) зарегистрирован для лечения ГКА. Однако у трети пациентов с ГКА терапия ТЦЗ недостаточно эффективна [50]. По данным инструментальных методов, использующихся для визуализации сосудов, хотя лечение ТЦЗ пациентов с ГКА приводит к уменьшению признаков воспаления, полная нормализация, отмечена менее чем у трети пациентов, несмотря на достижение клинической ремиссии [51, 52]. Полагают, что селективная ингибция ИЛ-6 не позволяет контролировать весь спектр иммунопатологических нарушений, лежащих в основе патогенеза ГКА. По данным клинических исследований, развитие ишемических осложнений ассоциируется с относительно «слабым» системным воспалительным ответом [53, 54], а тканевая экспрессия и уровень ИЛ-6 в циркуляции у пациентов ГКА с ишемией ниже, чем у пациентов без ишемии [55]. По данным экспериментальных исследований, в культуре эксплантатов сосудистых клеток, полученных при биопсии височных артерий, ИЛ-6 не влияет на продукцию ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-8, пролиферацию и миграцию фибробластов [56]. Обсуждаются потенциальные «вазопротективные» эффекты ИЛ-6, связанных с индукцией ангиогенеза, направленного на компенсацию сосудистой ишемии. Поэтому вопрос о влиянии ингибиторов ИЛ-6 на развитие сосудистых осложнений (аневризма, стеноз артерий и диссекция аорты) при ГКА остается открытым. Следует подчеркнуть, что при ГКА отмечается диссоциация между выраженностью системного и локального воспаления, что может оказывать определенное влияние на эффективность терапии МАТ к ИЛ-6, в большей степени подавляющей именно системные воспалительные реакции. Интересно, что в зоне поражения аорты при ГКА выявляется массивная инфильтрация В-клетками [57], ассоциирующаяся с недостаточной эффективностью терапии ТЦЗ.

В течение последних лет при ГКА проводятся РПКИ, направленные на оценку эффективности различных инновационных противовоспалительных препаратов (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, при ГКА эффективность СЕК сопоставима с эффективностью ТЦЗ. Напротив, МАТ к ФНО- $\alpha$  (адалимумаб) [60] и МАТ к ИЛ-12/23 [64] были неэффективны. Очевидно, что место антител к ИЛ-17 в лечении ГКА во многом зависит от результатов широкомасштабных РПКИ фазы III при ГКА (NCT04930094 и NCT05380453) и при РПМ (NCT05767034).

При обсуждении полученных результатов и перспектив дальнейших исследований следует обратить внимание на то, что МАТ к ИЛ-17 более эффективны при ПсА и АС, чем при РА [65], в то время как МАТ к ИЛ-6 относится к числу наиболее эффективных препаратов для лечения РА и неэффективны при ПсА и АС [66]. Представляют интерес данные, касающиеся эффективности ГИБП при другой форме васкулитов крупных сосудов — артериите Такаясу, сходном с ГКА по спектру клинических, гистологических, рентгенологических нарушений и подходов к фармакотерапии [1, 44]. Как и при ГКА, патогенетические механизмы артериита Такаясу связывают с Th1- и Th17-иммунным ответом. При артериите Такаясу установлена эффективность МАТ к ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, а совсем недавно — и к ИЛ-17 (секукинумаб) [44, 67]. Примечательно, что при артериите Такаясу, в отличие от ГКА [60], отмечена сходная эффективность МАТ к ФНО- $\alpha$  и МАТ к ИЛ-17А (секукинумаб)

Таблица 2. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эффективности противовоспалительных препаратов при гигантоклеточном артериите

| Препараты                                   | Тип исследования            | Число пациентов                                             | Результаты                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| мАТ к рецепторам ИЛ-6 (тоцилизумаб)         |                             |                                                             |                                                                                                                                                        |
| Villiger P.M. et al. [58]                   | РПКИ (фаза II) [57]         | n=30<br>ТЦЗ: n=20<br>ПЛ: n=10                               | Частота ремиссии (12 нед.):<br>ТЦЗ – 86%<br>ПЛ – 40%<br>Кумулятивная доза ГК:<br>ТЦЗ – 43 мг/кг<br>ПЛ – 110 мг/кг                                      |
| Stone J.H. et al. [59]                      | РПКИ (фаза II; GiACTA)      | n=353<br>ТЦЗ: n=252<br>ПЛ: n=101                            | Частота ремиссии (52 нед.):<br>ТЦЗ – 57%<br>ПЛ – 14%<br>Кумулятивная доза ГК (1 год):<br>ТЦЗ – 1862 мг<br>ПЛ – 3818 мг                                 |
| Ингибиторы ФНО-α (адалимумаб)               |                             |                                                             |                                                                                                                                                        |
| Seror R. et al. [60]                        | РПКИ                        | n=70<br>АДА: n=34<br>ПЛ: n=36                               | Частота ремиссии:<br>АДА – 58,9%<br>ПЛ – 50%<br>(p=0,46)<br>Кумулятивная доза ГК: различия отсутствовали                                               |
| Блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт) |                             |                                                             |                                                                                                                                                        |
| Langford C.A. et al. [61]                   | РПКИ                        | n=41<br>АБА: n=20<br>ПЛ: n=21                               | Частота ремиссии (28 нед.):<br>АБА – 48%<br>ПЛ – 31%<br>(p=0,049)                                                                                      |
| мАТ к ГМ-КСФ (марвилимуаб)                  |                             |                                                             |                                                                                                                                                        |
| Cid M.C. et al. [62]                        | РПКИ (фаза II)              | n=70<br>МАР: n=42<br>ПЛ: n=28                               | Частота ремиссии (26 нед.):<br>МАР – 83%<br>ПЛ – 50%<br>(p=0,038)                                                                                      |
| Ингибитор JAK (упадациitinиб)               |                             |                                                             |                                                                                                                                                        |
| Merkel P, et al. [63]                       | РПКИ (фаза III; SELECT-GCA) | n=428<br>УПА 7,5 мг: n=107<br>УПА 15 мг: n=209<br>ПЛ: n=112 | Частота ремиссии (52 нед.):<br>УПА 15 мг – 46%<br>ПЛ – 29%<br>(p=0,0019)<br>Кумулятивная доза ГК:<br>УПА 15 мг – 1615 мг<br>ПЛ – 2882 мг<br>(p<0,0001) |
| мАТ к ИЛ-17A (секукинумаб)                  |                             |                                                             |                                                                                                                                                        |
| Venhoff N. et al. [41]                      | РПКИ (фаза II; TiTAIn)      | n=56<br>CEK: n=27<br>ПЛ: n=25                               | Частота ремиссии (52 нед.):<br>CEK – 56%<br>ПЛ – 8%<br>Кумулятивная доза ГК:<br>CEK – 2506 мг<br>ПЛ – 3466 мг<br>(p<0,0001)                            |

Примечание: мАТ – моноклональные антитела; ИЛ – интерлейкин; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ТЦЗ – тоцилизумаб; ПЛ – плацебо; ГК – глюкокортикоиды; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; АДА – адалимумаб; АБА – абатацепт; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; МАР – марвилимуаб; JAK – Янус-киназа (Janus kinase); УПА – упадациitinиб; CEK – секукинумаб

в отношении достижения полной ремиссии (64,7% и 52,6% соответственно) [67].

Механизмы, определяющие гетерогенность клинической эффективности мАТ к различным цитокинам при ИВРЗ в целом и ГКА в частности, требуют специального изучения в направлении выделения молекулярно-биологических суб-типов (эндотипов) заболеваний. Особый интерес представляют исследования, касающиеся роли Th17-иммунного ответа в развитии других воспалительных заболеваний сосудов [19],

атеросклероза [68] и артериальной гипертензии [69]. Анализ новых биомаркеров воспаления [70, 71], их динамики на фоне лечения противовоспалительными препаратами [72], а также участия фибробластов и других стромальных клеток [73] в иммунопатогенезе ГКА и других системных васкулитов может способствовать разработки подходов к персонализированной «таргетной» терапии в рамках концепции «лечение до достижения цели» [74, 75]. В перспективе могут представлять интерес исследования комбинированной терапии мАТ

к ИЛ-17 и ИЛ-6, а также ингибиторами Янус-киназ, или би-специфическими МАТ, одномоментно блокирующими ИЛ-6 и ИЛ-17 [76].

#### Прозрачность исследования

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;7(1):93. doi: 10.1038/s41572-021-00327-5
- Buttgereit F, Matteson EL, DeJaco C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA*. 2020;324(10):993-994. doi: 10.1001/jama.2020.10155
- Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Савушкина НМ, Гордеев АВ. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):215-227. [Satybalдыев АМ, Demidova NV, Savushkina NM, Gordeev AV. Polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):215-227 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-215-227
- Сатыбалдыев АМ. Эволюция диагностики ревматической полимиалгии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):693-698. [Satybalдыев АМ. The evolution of diagnosis of polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):693-698 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-693-698
- Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152017. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152017
- Salvarani C, Padoan R, Iorio L, Tomelleri A, Terrier B, Muratore F, et al. Subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica: Concurrent conditions or a common spectrum of inflammatory diseases? *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103415. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103415
- Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: State of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):446-459. doi: 10.1038/s41584-023-00976-8
- Schäfer VS, Brossart P, Warrington KJ, Kurts C, Sendtner GW, Aden CA. The role of autoimmunity and autoinflammation in giant cell arteritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(6):103328. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103328
- Greigert H, Genet C, Ramon A, Bonnotte B, Samson M. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis: Mechanisms involved in maintaining vascular inflammation. *J Clin Med*. 2022;11(10):2905. doi: 10.3390/jcm11102905
- Weyand CM, Goronzy JJ. Immunology of giant cell arteritis. *Circ Res*. 2023;132(2):238-250. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322128
- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
- Huangfu L, Li R, Huang Y, Wang S. The IL-17 family in diseases: From bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):402. doi: 10.1038/s41392-023-01620-3
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Zeisbrich M, Thiel J, Venhoff N. The IL-17 pathway as a target in giant cell arteritis. *Front Immunol*. 2024;14:1199059. doi: 10.3389/fimmu.2023.1199059
- Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):235. doi: 10.1038/s41392-023-01471-y
- Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(1):38-54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-776. doi: 10.1038/nrd3794
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лила АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
- Robert M, Miossec P, Hot A. The Th17 pathway in vascular inflammation: Culprit or consort? *Front Immunol*. 2022;13:888763. doi: 10.3389/fimmu.2022.888763
- Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):668-677. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
- Chen Q, Yang W, Gupta S, Biswas P, Smith P, Bhagat G, et al. IRF-4-binding protein inhibits interleukin-17 and interleukin-21 production by controlling the activity of IRF-4 transcription factor. *Immunity*. 2008;29(6):899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2008.10.011
- Samson M, Audia S, Fraszczak J, Trad M, Ornetti P, Lakomy D, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3788-3798. doi: 10.1002/art.34647
- Terrier B, Geri G, Chaara W, Allenbach Y, Rosenzweig M, Costedoat-Chalumeau N, et al. Interleukin-21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2001-2011. doi: 10.1002/art.34327
- Adriawan IR, Atschekzei F, Dittrich-Breiholz O, Garantziotis P, Hirsch S, Risser LM, et al. Novel aspects of regulatory T cell dysfunction as a therapeutic target in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):124-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220955
- Espigol-Frigolé G, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Segarra M, García-Martínez A, et al. Increased IL-17A expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1481-1487. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201836
- Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, Kim ND, Stone JH, Luster AD, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):898-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070
- Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010;121(7):906-915. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903
- Ciccio F, Rizzo A, Guggino G, Cavazza A, Alessandro R, Maugeri R, et al. Difference in the expression of IL-9 and IL-17 correlates with different histological pattern of vascular wall injury

- in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1596-1604. doi: 10.1093/rheumatology/kev102
29. Palamidis DA, Argyropoulou OD, Georgantzoglou N, Karatza E, Xingi E, Kapsogeorgou EK, et al. Neutrophil extracellular traps in giant cell arteritis biopsies: Presentation, localization and co-expression with inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1639-1644. doi: 10.1093/rheumatology/keab505
30. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513-530 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530
31. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
32. Hanata N, Shoda H, Tsuchida Y, Nagafuchi Y, Fujio K. Comment on: Neutrophil extracellular traps in giant cell arteritis biopsies: Presentation, localization and co-expression with inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):e154-e155. doi: 10.1093/rheumatology/keab893
33. González García A, Bara Ledesma N, Lucena López D, Starita Fajardo G, García-De La Torre I, Vázquez Santos A, et al. AB1283 Role of IL-17A in giant cell arteritis: Potential usefulness as a biomarker for disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:1986-1987.
34. Greigert H, Ramon A, Genet C, Cladière C, Gerard C, Ciudad M, et al. Neointimal myofibroblasts contribute to maintaining Th1/Tc1 and Th17/Tc17 inflammation in giant cell arteritis. *J Autoimmun*. 2024;142:103151. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103151
35. Greigert H, Ramon A, Richard X, Cladière C, Ciudad M, Creuzot-Garcher C, et al. Study of the role of interleukin-17 in giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/study-of-the-role-of-interleukin-17-in-giant-cell-arteritis> (Accessed: 5 August 2024).
36. Coit P, De Lott LB, Nan B, Elnor VM, Sawalha AH. DNA methylation analysis of the temporal artery microenvironment in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1196-1202. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207116
37. Márquez A, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, Castañeda S, Fernández-Contreras ME, et al. Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1742-1745. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205261
38. Rotar Ž, Tomšić M, Hocevar A. Secukinumab for the maintenance of glucocorticoid-free remission in a patient with giant cell arteritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):934-936. doi: 10.1093/rheumatology/kex507
39. Tomelleri A, Rinaldi E, Campochiaro C, Picchio M, Dagna L. Successful use of ixekizumab for glucocorticoid-free remission maintenance in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):e24-e26. doi: 10.1093/rheumatology/keac416
40. Venhoff N, Schmidt WA, Lamprecht P, Tony HP, App C, Sieder C, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with giant cell arteritis: Study protocol for a randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Trials*. 2021;22(1):543. doi: 10.1186/s13063-021-05520-1
41. Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, Rech J, Unger L, Tony HP, et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(6):e341-e350. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00101-7
42. Fedorinova EE, Bulanov NM, Meshkov AD, Borodin OO, Smittenko IO, Chachilo EV et al. Clinical manifestations and prognosis of giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *Dokl Biochem Biophys*. 2024;517(1):250-258. doi: 10.1134/S1607672924700984
43. Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Treatment approaches and new targets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(3):505-521. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.005
44. Kaymakci MS, Warrington KJ, Kermani TA. New therapeutic approaches to large-vessel vasculitis. *Annu Rev Med*. 2024;75:427-442. doi: 10.1146/annurev-med-060622-100940
45. Dua AB, Husainat NM, Kalot MA, Byram K, Springer JM, James KE, et al. Giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis of test accuracy and benefits and harms of common treatments. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(7):429-441. doi: 10.1002/acr2.11226
46. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):19-31. doi: 10.1007/s10067-021-05819-z
47. Moreel L, Betrains A, Molenberghs G, Blockmans D, Vanderschueren S. Duration of treatment with glucocorticoids in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(6):291-297. doi: 10.1097/RHU.0000000000001897
48. Bond M, Tomelleri A, Buttgerit F, Matteson EL, DeJaco C. Looking ahead: Giant-cell arteritis in 10 years time. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221096366. doi: 10.1177/1759720X221096366
49. Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ, Оттева ЭН, Бекетова ТВ, Баранов АА. Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):348-364. [Nasonov EL, Satybalдыеv AM, Otteva EN, Beketova TV, Baranov AA. Pharmacotherapy of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):348-364 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-348-364
50. Unizony SH, Bao M, Han J, Luder Y, Pavlov A, Stone JH. Treatment failure in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1467-1474. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220347
51. Prieto Peña D, Martínez-Rodríguez I, Atienza-Mateo B, Calderón-Goercke M, Banzo I, González-Vela MC, et al. Evidence for uncoupling of clinical and 18-FDG activity of PET/CT scan improvement in tocilizumab-treated patients with large-vessel giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 129):69-75. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mjm8fr
52. Reichenbach S, Adler S, Bonel H, Cullmann JL, Kuchen S, Bütikofer L, et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: Results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):982-986. doi: 10.1093/rheumatology/key015
53. Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):26-32. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<26::AID-ART4>3.0.CO;2-0
54. Hernández-Rodríguez J, García-Martínez A, Casademont J, Filella X, Esteban MJ, López-Soto A, et al. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;47(1):29-35. doi: 10.1002/art1.10161
55. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: Angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation*. 2003;107(19):2428-2434. doi: 10.1161/01.CIR.0000066907.83923.32
56. O'Neill L, McCormick J, Gao W, Veale DJ, McCarthy GM, Murphy CC, et al. Interleukin-6 does not upregulate pro-inflammatory cytokine expression in an *ex vivo* model of giant cell arteritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz011. doi: 10.1093/rap/rkz011
57. Graver JC, Boots AMH, Haacke EA, Diepstra A, Brouwer E, Sandoz M. Massive B-cell infiltration and organization into artery

- tertiary lymphoid organs in the aorta of large vessel giant cell arteritis. *Front Immunol.* 2019;10:83. doi: 10.3389/fimmu.2019.00083
58. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1921-1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
  59. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849
  60. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2074-2081. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203586
  61. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):837-845. doi: 10.1002/art.40044
  62. Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, Brouwer E, Dagna L, Dasgupta B, et al.; KPL-301-C001 Investigators. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(5):653-661. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221865
  63. Merkel P, Penn S, Setty A, Schmidt W, Rubbert-Roth A, Hauge EM, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with giant cell arteritis (SELECT-GCA): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76 (Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-giant-cell-arteritis-select-gca-a-double-blind-randomized-controlled-phase-3-trial/> (Accessed: DD Month 2024).
  64. Matza MA, Fernandes AD, Stone JH, Unizony SH. Ustekinumab for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(6):893-897. doi: 10.1002/acr.24200
  65. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Усачева ЮВ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):165-180. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, Dubinina TV, Usacheva JV. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):165-180 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-165-180
  66. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
  67. Tian X, Li M, Jiang N, Zhao Y, Li J, Zhou Y, et al. Comparative efficacy of secukinumab versus tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1415-1423. doi: 10.1002/art.42496
  68. Wang Q, Wang Y, Xu D. Research progress on Th17 and T regulatory cells and their cytokines in regulating atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:29078. doi: 10.3389/fcvm.2022.929078
  69. Davis GK, Fehrenbach DJ, Madhur MS. Interleukin 17A: Key player in the pathogenesis of hypertension and a potential therapeutic target. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(3):13. doi: 10.1007/s11906-021-01128-7
  70. Carvajal Alegria G, Nicolas M, van Sleen Y. Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Is it possible to replace acute-phase reactants? *Front Immunol.* 2023;14:1202160. doi: 10.3389/fimmu.2023.1202160
  71. Tombetti E, Hysa E, Mason JC, Cimmino MA, Camellino D. Blood biomarkers for monitoring and prognosis of large vessel vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(3):17. doi: 10.1007/s11926-021-00980-5
  72. Matsumoto K, Suzuki K, Takeshita M, Takeuchi T, Kaneko Y. Changes in the molecular profiles of large-vessel vasculitis treated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and Janus kinase inhibitors. *Front Immunol.* 2023;14:1197342. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197342
  73. Karabayas M, Ibrahim HE, Roelofs AJ, Reynolds G, Kidder D, De Bari C. Vascular disease persistence in giant cell arteritis: Are stromal cells neglected? *Ann Rheum Dis.* 2024 Apr 29;ard-2023-225270. doi: 10.1136/ard-2023-225270
  74. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):48-57. doi: 10.1136/ard-2022-223429
  75. Hysa E, Bond M, Ehlers L, Camellino D, Falzon L, Dejaco C, et al. Evidence on treat to target strategies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(2):285-297. doi: 10.1093/rheumatology/kead471
  76. Lyman M, Lieu V, Richardson R, Timmer A, Stewart C, Granger S, et al. A bispecific antibody that targets IL-6 receptor and IL-17A for the potential therapy of patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Biol Chem.* 2018;293(24):9326-9334. doi: 10.1074/jbc.M117.818559

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

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

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

# Иксекизумаб в терапии псориатического артрита

Ю.Л. Корсакова, Т.В. Коротаева

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:** Корсакова  
Юлия Леонидовна,  
[yulkorsakova@bk.ru](mailto:yulkorsakova@bk.ru)  
**Contacts:**  
Yulia Korsakova,  
[yulkorsakova@bk.ru](mailto:yulkorsakova@bk.ru)

**Поступила** 16.09.2024  
**Принята** 29.10.2024

Псориатический артрит (ПсА) характеризуется сочетанием скелетно-мышечных и внесуставных проявлений, таких как периферический артрит, поражение аксиальных структур, дактилит, энтезит, увеит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз (Пс). В настоящее время достигнут большой прогресс в изучении патогенеза ПсА и фармакотерапии этого заболевания. В статье представлены данные по эффективности и безопасности ингибитора интерлейкина 17 иксекизумаба (ИКСЕ). ИКСЕ демонстрирует высокую терапевтическую эффективность в отношении всех клинических проявлений ПсА у большинства больных независимо от сопутствующего приема метотрексата и предшествующего приема генно-инженерных биологических препаратов, наличия кардиометаболической коморбидности. Данный препарат задерживает прогрессирование деструктивных процессов в суставах. ИКСЕ показан пациентам с Пс проблемной локализации: ладонно-подошвенным, аногенитальным, волосистой части головы и ногтей.

**Ключевые слова:** иксекизумаб, ингибитор интерлейкина 17, псориатический артрит, псориаз  
**Для цитирования:** Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Иксекизумаб в терапии псориатического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):590–597.

## IXEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Yulia L. Korsakova, Tatiana V. Korotaeva

Psoriatic arthritis (PsA) is characterized by a combination of musculoskeletal and extra-articular manifestations, such as peripheral arthritis, axial disease, dactylitis, enthesitis, uveitis, inflammatory bowel disease, psoriasis (Ps). Currently, great progress has been made in the study of the pathogenesis of PsA and pharmacotherapy of this disease. The article presents data on the efficacy and safety of the IL-17 inhibitor ixekizumab (IXE). IXE demonstrates high therapeutic efficacy against all clinical manifestations of PsA in most patients, regardless of concomitant methotrexate intake and previous intake of biological disease-modifying antirheumatic drugs, the presence of cardiometabolic comorbidity. This drug delays the progression of destructive processes in the joints. IXE is indicated for patients with Ps of problematic localization: palmar-plantar, anogenital, scalp and nails.

**Key words:** ixekizumab, interleukin 17 inhibitor, psoriatic arthritis, psoriasis

**For citation:** Korsakova YuL, Korotaeva TV. Ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2024;62(6):590–597. (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-590-597

Псориатический артрит (ПсА) характеризуется сочетанием скелетно-мышечных и внесуставных проявлений, таких как периферический артрит, поражение аксиальных структур, дактилит, энтезит, увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз (Пс) гладкой кожи и ногтей. Кроме того, при ПсА часто наблюдаются разнообразные сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистые с метаболическими нарушениями, сахарный диабет, поражение печени, остеопороз, фибромиалгия, центральная сенситизация, депрессия [1, 2] в сочетании с нарушением качества жизни, трудоспособности и социальной адаптации пациентов.

В настоящее время достигнут большой прогресс в изучении патогенеза иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), в частности роли Т-хелперов (Th, T helpers) 17-го типа (Th17-клеток) и интерлейкина 17 (ИЛ-17), в развитии ревматоидного артрита (РА), Пс, анкилозирующего спондилита (АС), ПсА, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), системной красной волчанки [3].

Семейство ИЛ-17-цитокинов включает следующие основные лиганды: ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е.

При этом ИЛ-17А обладает наиболее сильной «провоспалительной» активностью. Повышенный уровень ИЛ-17А определяется в крови и синовиальной жидкости больных ПсА и АС, а также в псориатических бляшках и крови пациентов с Пс. ИЛ-17А и ИЛ-17F, связываясь с рецепторами (Р) ИЛ-17, которые экспрессируются на клетках, участвующих в воспалении (сосуды, макрофаги, остеобласты, фибробласты, хондроциты и др.), индуцирует продукцию «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, что в конечном итоге формирует уникальную клиническую картину СпА, ПсА — артрит, спондилит, дактилит, энтезит и Пс [4]. Это послужило триггером для разработки генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), механизм действия которых основан на блокировании патологических эффектов ИЛ-17А.

Необходимо отметить, что ИЛ-17 имеет важное физиологическое значение в поддержании гомеостаза, защите организма от инфекций, в поддержании барьерных функций эпителия кожи и слизистых оболочек/кишечника, заживлении ран, пролиферации эпителия, метаболизме, включая термогенез и регуляцию жировой ткани, а также

в поддержании баланса микробиоты [5]. Все это определяет спектр нежелательных явлений (НЯ), которые потенциально могут возникнуть на фоне длительного блокирования биологических эффектов ИЛ-17, в частности появление грибковых и вирусных инфекций, туберкулеза, ВЗК, сердечно-сосудистых осложнений.

Между тем применение при Пс, ПсА, АС и аксиальном спондилоартрите (аксСпА) таргетной терапии на основе моноклональных антител к ИЛ-17А в течение многих лет демонстрирует значимый терапевтический эффект в сочетании с долгосрочной безопасностью у большинства больных. Интересно, что применение этого класса лекарственных препаратов способствовало внедрению принципиально новых целей лечения, в частности разработке таких клинических критериев эффективности, как полное исчезновение Пс, разрешение энтезита, дактилитита, активного поражения аксиальных структур, подтвержденного при визуализации.

Для лечения ПсА в Российской Федерации зарегистрированы следующие ингибиторы ИЛ-17А: иксекизумаб (ИКСЕ), секукинумаб (СЕК) и Нетакимаб. Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение максимально возможной низкой активности (ремиссии или низкой/минимальной активности заболевания) по всем клиническим доменам ПсА — артрит, энтезит, спондилит, дактилит, псориаз гладкой кожи и ногтей; улучшение функционального статуса пациентов; замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии; улучшение качества жизни пациентов.

Выбор терапии при ПсА основывается на оценке активности каждого клинического фенотипа (домена), включая Пс гладкой кожи и ногтей, данных визуализации — например, наличие эрозий в суставах, воспалительных изменений в осевом скелете, наличия факторов неблагоприятного прогноза (повышение С-реактивного белка (СРБ)/скорости оседания эритроцитов, дактилит и др.), некоторых сопутствующих заболеваний (увеит и ВЗК), учитывают предпочтения пациента и доступность лечения [6].

ИКСЕ — это гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое избирательно связывает ИЛ-17А, предотвращая его взаимодействие с рецептором ИЛ-17. ИКСЕ имеет высокую связывающую аффинность с человеческим ИЛ-17А, предотвращая взаимодействие с рецептором ИЛ-17RA и нисходящей сигнализацией [7].

ИКСЕ рекомендован для лечения Пс (в том числе у детей в возрасте от 12 лет и старше), ПсА, АС и нерентгенологического аксСпА (нр-аксСпА) [8].

ИКСЕ — стерильный, не содержащий консерванта раствор для подкожного введения. Выпускается в 1 мл однодозовом заранее заполненном автоинжекторе или в однодозовом предварительно заполненном шприце. ИКСЕ вводится подкожно. Указанный режим дозирования у взрослых с ПсА или АС состоит из начальной ударной дозы 160 мг с последующим приемом 80 мг каждые 4 недели. При нерентгенологическом СпА начальной дозы нет, а поддерживающая доза такая же, как при ПсА. Напротив, при умеренном и тяжелом бляшечном Пс существует промежуточная «нагрузка» ИКСЕ — 80 мг каждые 2 недели в течение 12 недель — между начальной ударной дозой 160 мг и конечной поддерживающей дозой 80 мг каждые 4 недели. Пиковые концентрации ИКСЕ в сыворотке наблюдались на 4-й день после ударной дозы 160 мг. Концентрации сывороточного равновесного состояния были достигнуты через 8 недель после ударной дозы с дозировкой каждые 2 недели и через 10 недель после перехода с дозировки каждые 2 недели на поддерживающую дозировку каждые 4 недели. Биодоступность после подкожной инъекции варьировалась от 60% до 81% при Пс и была выше при инъекции в бедро по сравнению с инъекцией в живот. Клиренс и объем распределения увеличивались по мере увеличения массы тела.

ИКСЕ был изучен в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдений в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы и РКИ прямого сравнения ИКСЕ и Адалимумаба (АДА).

РКИ SPIRIT-P1 включало пациентов с активным ПсА, несмотря на терапию синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), не имевших опыт применения ГИБП. В SPIRIT-P2 принимали участие пациенты с активным ПсА с предшествующей неэффективностью сБПВП и первого ГИБП — ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ). SPIRIT H2N — первое многоцентровое РКИ, в котором было проведено прямое сравнение в параллельных группах клинической эффективности и безопасности двух ГИБП — иФНО- $\alpha$  АДА и ИКСЕ (табл. 1) [9–19].

**Таблица 1.** Общая характеристика рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности иксекизумаба

| Исследование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Дизайн исследования                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SPIRIT-P1</b> (NCT01695239)<br>3-летнее, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое и активно-контролируемое клиническое исследование, фаза III, сравнивающее два режима ИКСЕ и активную контрольную группу АДА (Хумира; AbbVie) в одобренной дозе и режиме с лечением плацебо у пациентов, ранее не получавших ГИБП для лечения бляшечного Пс или ПсА [11] | Пациенты с активным ПсА, ранее не получавшие ГИБП, рандомизированы в группы подкожных инъекций плацебо ( $n=106$ ), АДА 40 мг 1 раз в 2 нед. ( $n=101$ ), ИКСЕ 80 мг 1 раз в 2 нед. ( $n=103$ ) или ИКСЕ 80 мг 1 раз в 4 нед. ( $n=107$ ). Оба режима введения ИКСЕ включали начальную дозу 160 мг. Основной целью было оценить превосходство ИКСЕ каждые 2 или 4 нед. по сравнению с плацебо, измеряемое по доле пациентов, достигших ответа (ACR20).<br>Двойной слепой период исследования — первые 24 нед.<br>На 24-й нед. (на 16-й нед. для пациентов с неадекватным ответом) пациенты с АДА (8-недельная отмывка перед началом ИКСЕ) и плацебо были повторно рандомизированы в группы ИКСЕ каждые 2 нед. или ИКСЕ каждые 4 нед. Длительность лечения — 3 года. | На 24-й нед. достигли ответа ACR20 в группе ИКСЕ каждые 2 нед. 62,1%, в группе ИКСЕ каждые 4 нед. — 57,9%, в группе плацебо — 30,2% ( $p \leq 0,001$ ).<br>Активность заболевания и функциональные нарушения были значительно улучшены при обеих дозах ИКСЕ по сравнению с плацебо на 12-й и 24-й нед., и было значительно меньше прогрессирования структурных повреждений на 24-й нед. ( $p \leq 0,01$ ). Регресс бляшечного Пс наблюдался чаще в группах ИКСЕ, чем плацебо ( $p \leq 0,001$ ). В группе АДА показано значительное улучшение по сравнению с плацебо.<br>Нежелательные явления были более частыми при применении ИКСЕ (65,7–66,4%) и АДА (64,4%), чем при применении плацебо (47,2%) ( $p < 0,05$ ). |

| Исследование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Дизайн исследования                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SPIRIT-P2</b> (NCT02349295)<br>Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое 24-недельное исследование с последующей долгосрочной оценкой эффективности и безопасности ИКСЕ (LY2439821) у пациентов с активным ПсА, ранее принимавших биологические противоревматические препараты, изменяющие течение заболевания [10] | Пациенты с активным ПсА, имеющие предшествующий неадекватный ответ на лечение иФНО-α, характеризующийся рефрактерностью к терапии или потерей эффективности, или непереносимостью.<br><br>Пациенты были рандомизированы (1:1:1) в группы для получения подкожной инъекции 80 мг ИКСЕ каждые 4 нед. ( $n=122$ ) или каждые 2 нед. ( $n=123$ ) после начальной дозы 160 мг или плацебо ( $n=118$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | На 24-й нед. достигли ответа ACR20 в группе ИКСЕ каждые 4 нед. 53%; в группе ИКСЕ каждые 2 нед. – 48%; в группе плацебо – 20% ( $p<0,0001$ ).<br><br>До 24-й нед. серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 3% в группе ИКСЕ каждые 4 нед., у 7% в группе ИКСЕ каждые 2 нед. и у 3% в группе плацебо. Инфекции были зарегистрированы у 39% в группе ИКСЕ каждые 4 нед., у 38% в группе ИКСЕ каждые 2 нед. и у 30% в группе плацебо.                                                                      |
| <b>SPIRIT-H2H</b> (NCT03151551)<br>Многоцентровое, рандомизированное, открытое, слепое, с параллельными группами 52-недельное исследование, фаза IIIb/IV, оценивающее эффективность и безопасность ИКСЕ по сравнению с АДА у пациентов, ранее не получавших ГИБП и неадекватно ответивших на БПВП (на основании истории болезней) с активным ПсА [9]   | Пациенты с активным ПсА, не принимавшие ранее ГИБП, с активным Пс (BSA>3%) были рандомизированы (1:1) для лечения ИКСЕ или АДА в открытом, прямом, слепом клиническом исследовании. Основной целью было оценить, превосходит ли ИКСЕ АДА на 24-й нед. по одновременному достижению критериев ACR50 и PASI100.<br><br>Все пациенты, рандомизированные в группу ИКСЕ, получали начальную дозу 160 мг на 0-й нед. Пациенты, получавшие ИКСЕ, получали 80 мг каждые 4 нед., начиная с 4-й нед. (7 доз до 24-й нед.), если они не соответствовали критериям умеренного или тяжелого Пс – в этом случае они получали 80 мг ИКСЕ каждые 2 нед. со 2-й по 12-й нед., а затем ИКСЕ каждые 4 нед. (10 доз до 24-й нед.). Пациенты, рандомизированные в группу АДА, получали начальную дозу 40 мг, а затем по 40 мг каждые 2 нед., начиная со 2-й нед. (12 доз до 24-й нед.), или, если они соответствовали критериям среднетяжелого или тяжелого Пс, они получали начальную дозу АДА 80 мг на 0-й нед., а затем по 40 мг АДА каждые 2 нед., начиная с 1-й нед. (14 доз до 24-й нед.). | Первичная конечная точка эффективности (ACR50+PASI100) была достигнута в группе ИКСЕ у 36%, в группе АДА – у 28% ( $p=0,036$ ). ACR50 в группе ИКСЕ достигли 51%, в группе АДА – 47%; PASI100 в группе ИКСЕ достигли 60%, в группе АДА – 47% ( $p=0,001$ ).<br><br>ИКСЕ показал лучший ответ по сравнению с АДА по дополнительным результатам ПсА, кожи, ногтей, лечения до достижения цели и качества жизни.<br><br>Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 8,5% в группе АДА и у 3,5% в группе ИКСЕ. |

**Примечание:** ИКСЕ – иксекизумаб; АДА – адалимумаб; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; Пс – псориаз; ПсА – псориатический артрит; ACR20 – 20%-е улучшение по критериям удовлетворительного ответа на терапию Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ACR50 – 50%-е улучшение по критериям удовлетворительного ответа на терапию Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); PASI100 – 100%-е улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index)

В этих РКИ популяция состояла из сопоставимо-го числа мужчин и женщин, индекс массы тела которых в среднем соответствовал порогу ожирения, со средней продолжительностью ПсА 7 лет и Пс 15 лет. Активность заболевания была высокой: 7 из 66 припухших суставов, 13 из 68 болезненных суставов, энтезит в 55% случаев, дактилит (12–51%) и активный Пс более чем в 92% случаев.

Первичной конечной точкой первых двух РКИ являлось достижение 20%-го улучшения по критериям удовлетворительного ответа на терапию Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) – ACR20.

В РКИ SPIRIT-P1 через 24 недели терапии ИКСЕ в дозе 80 мг каждые 4 недели или каждые 2 недели ACR20 достигли 57,9% и 62,1% пациентов соответственно, в группе плацебо – 30,2% (обе группы ИКСЕ vs плацебо;  $p<0,001$ ). В группе АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед. ответ ACR20 достигнут у 57,4% больных, что статистически значимо выше, чем в группе плацебо (АДА vs плацебо;  $p<0,001$ ) и сопоставимо с пациентами, получавшими ИКСЕ в двух режимах введения, хотя данное исследование не имело дизайна прямого сравнения двух ГИБП [11].

У пациентов, ранее лечившихся одним ГИБП (SPIRIT-P2), ответ ACR20 к 24-й неделе был несколько ниже, чем у больных, не получавших прежде ГИБП: 48% в группе ИКСЕ каждые 2 недели и 53% в группе ИКСЕ каждые 4 недели против 19% в группе плацебо ( $p<0,0001$ ) [10]. На 52-й неделе ответ ACR20 был достигнут у 67% в группе ИКСЕ каждые 4 недели и 70% в группе ИКСЕ каждые 2 недели среди больных, не имевших опыта лечения [13], а среди пациентов, принимавших прежде иФНО-α, – у 75% и 84% в группах ИКСЕ соответственно [16].

В РКИ SPIRIT-H2H число больных, достигших критерия ACR20 на 24-й неделе статистически значимо не различалось: 68,9% – на фоне лечения ИКСЕ, 72,1% – на фоне лечения АДА [9].

Достижение 50%-го улучшения по критериям удовлетворительного ответа на терапию ACR (ACR50) у больных, не имевших опыта лечения ГИБП, наблюдалось у 40,2% (ИКСЕ каждые 4 недели) и 46,6% (ИКСЕ каждые 2 недели), в группе плацебо – у 15,1% ( $p<0,001$ ), в то время как в группе активного контроля на фоне лечения АДА ACR50 соответствовали 38,6% (АДА vs плацебо;  $p<0,001$ ) [11].

Среди пациентов, имевших опыт лечения иФНО- $\alpha$ , критериям ACR50 соответствовали 33% в группе ИКСЕ каждые 4 недели и 35% в группе ИКСЕ каждые 2 недели по сравнению с 5% в группе плацебо ( $p<0,001$ ) [10], а при 52-недельном наблюдении в отсутствие контрольной группы плацебо, поскольку эти пациенты переходили в группы лечения в конце двойного слепого исследования, ответ ACR50 сохранялся у 40,6% и 53,4% пациентов в группах лечения ИКСЕ соответственно [16], что сопоставимо с результатами, достигнутыми у больных ПсА, не имевших опыта лечения ГИБП (48,9% и 52,9% в группах ИКСЕ каждые 4 и 2 недели соответственно) [13].

В РКИ SPIRIT-H2H анализировались различия в комбинированном ответе на лечение между двумя группами активного лечения (ИКСЕ vs АДА), включавшем как ACR50, так и 100%-е улучшение индекса распространенности и тяжести Пс (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) — ACR50+PASI100. В течение 24 недель лечения первичный результат ответа ACR50+PASI100 был достигнут у 36% участников, получавших ИКСЕ, по сравнению с 27,9% участников, получавших АДА ( $p=0,036$ ) [9].

Через 24 недели ответ ACR70 (70%-е улучшение по критериям удовлетворительного ответа на терапию ACR) достигли 23,4% и 34% при применении двух режимов введения ИКСЕ соответственно, 25,7% — на фоне лечения АДА, 5,7% — при применении плацебо у больных ПсА без предшествующего опыта лечения ГИБП (сравнение с плацебо;  $p<0,001$ ) [11]. У больных ПсА с опытом лечения иФНО- $\alpha$  критериям ACR70 соответствовали 12% и 22% при применении двух режимов введения ИКСЕ соответственно, в то время как в группе плацебо не было выявлено больных, достигших ACR70 ( $p<0,0001$ ) [10]. Через 52 недели ответ ACR70 наблюдался у 34% и 35% в группах ИКСЕ среди пациентов без опыта лечения ГИБП [13], тогда как в группе больных ПсА с недостаточным ответом на лечение иФНО- $\alpha$  критериям ACR70 соответствовали 20% и 32% в двух группах ИКСЕ соответственно [16].

В исследовании SPIRIT-H2H критериям ACR70 через 24 недели соответствовало схожее количество больных в группах ИКСЕ и АДА (31,8% и 25,8% соответственно;  $p=0,11$ ) [9].

Кроме того, на основании данных РКИ SPIRIT-P1 был проведен анализ эффективности ИКСЕ у больных «тяжелым» ПсА, который определялся при значении модифицированного интегрального индекса активности mCPDAI (modified Composite Psoriatic Disease Activity Index)  $>7$  баллов и счете периферического артрита 3 ( $>4$  болезненных или припухших суставов и HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index)  $>0,5$ ). В этой популяции ACR20 достигли значительно больше пациентов, получавших ИКСЕ, чем плацебо: 63,3% в группе введения ИКСЕ каждые 4 недели, 60,4% — в группе ИКСЕ каждые 2 недели, 24,5% — в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Статистически значимо более высокие ответы по сравнению с плацебо наблюдались также для ACR50 и ACR70, в группе ИКСЕ чаще достигалась низкая активность заболевания и ремиссия по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), улучшение DAS28-CPB (Disease Activity Score 28 с определением CPB), а также улучшение индекса PASI (PASI75, PASI90 и PASI100) ( $p<0,001$ ). Результаты эффективности и профиль безопасности ИКСЕ в популяции пациентов с тяжелым ПсА соответствовали таковым для общей популяции [20].

В РКИ было оценено влияние ИКСЕ на энтезит в сравнении с плацебо и АДА. В группе пациентов, не имевших опыта лечения ГИБП, разрешение энтезита (Лидский индекс энтезита (LEI, Leeds Enthesitis Index) — 0) было зарегистрировано через 12 недель у 27,9% при приеме ИКСЕ каждые 4 недели, что не было статистически значимым по сравнению с 28,1% в группе плацебо. Однако при применении ИКСЕ каждые 2 недели через 12 недель лечения разрешение энтезита наблюдалось у 47,4% пациентов ( $p<0,01$  по сравнению с плацебо) [11]. Через 24 недели в обеих группах лечения ИКСЕ было значительное улучшение энтезита: LEI=0 у 42,6% в группе ИКСЕ каждые 4 недели (сравнение с плацебо;  $p<0,01$ ), у 38,6% в группе ИКСЕ каждые 2 недели (сравнение с плацебо;  $p<0,025$ ) и у 19,3% в группе плацебо. Группа активного контроля, получавшая лечение АДА, достигла LEI=0 в 33,3% случаев, что не было статистически значимым по сравнению с плацебо [11]. На 52-й неделе LEI=0 на обеих дозах ИКСЕ наблюдался у 51,3% и 42,6% соответственно [13]. При прямом сравнении ИКСЕ с АДА в популяции, не имевшей опыт лечения ГИБП, не было статистически значимой разницы в разрешении энтезита по LEI на 24-й или 52-й неделе. Разрешение, определяемое индексом энтезита SPARCC, происходило на 24-й неделе чаще при применении ИКСЕ, чем при применении АДА: 56,6% против 45% соответственно ( $p=0,019$ ), хотя разницы на 52-й неделе не было [9, 18].

У пациентов, ранее получавших иФНО- $\alpha$ , не было статистически значимой разницы в разрешении энтезита по сравнению с плацебо при любой схеме лечения ИКСЕ на 24-й неделе [10]. На 52-й неделе разрешение энтезита было зарегистрировано у 64,5% и 53,4% в группах ИКСЕ [16]. В последующем анализе эффективности лечения энтезитов ИКСЕ, разрешения энтезита в объединенной популяции, ранее не получавшей иФНО- $\alpha$ , и популяции, имевшей опыт такого лечения, наблюдалось в 45% и 49% случаев соответственно [12]. Таким образом, на основании данных РКИ (P1 и H2H) можно сделать вывод о том, что у больных ПсА с активным энтезитом без предшествующего опыта лечения иФНО- $\alpha$  ингибирование ИЛ-17 с помощью ИКСЕ может быть более эффективным, чем ингибирование ФНО с помощью АДА и что в популяции больных ПсА, не имевших лечения ГИБП, с активным энтезитом и сопутствующим умеренным или тяжелым Пс выбор режима дозирования ИКСЕ 80 мг каждые 2 нед. вместо режима лечения ПсА (80 мг каждые 4 нед.) может привести к более быстрому разрешению энтезита.

Терапия ИКСЕ оказалась эффективной также при наличии у больных активного **дактилита**. У больных ПсА без опыта лечения ГИБП не было разницы в разрешении дактилита (LDI-B (LDI Basic)=0) в течение первых 12 недель лечения при применении обоих режимов введения ИКСЕ, что связано с высокой частотой разрешения (53,6%) в группе плацебо, однако среднее изменение LDI-B было значительным по сравнению с плацебо (−36,3) при применении ИКСЕ каждые 4 недели (−72,8;  $p<0,001$ ) и каждые 2 недели (−63,9;  $p<0,05$ ). Через 24 недели разрешение дактилита наблюдалось чаще в обеих группах лечения ИКСЕ (79,5% и 76,9% соответственно), чем в группе плацебо (25%;  $p<0,001$ ) [11] и сохранялось на 52-й неделе (81,1% и 75% соответственно) [13]. И АДА, и ИКСЕ оказались одинаково эффективными в достижении LDI-B=0 на 24-й или 52-й неделе (88,1% против 93,1% и 83,35% против 81% соответственно) [9, 18]. На 24-й неделе у больных ПсА

с предшествующим опытом лечения ГИБП разрешение дактилита наступало чаще при применении ИКСЕ каждые 4 недели (75%;  $p=0,003$ ) или каждые 2 недели (50%;  $p=0,06$ ) по сравнению с плацебо (21%). Среднее изменение показателя LDI-B не было статистически значимым ни в одной из групп (–34,7 и –32,1 соответственно), поскольку аналогичное снижение было отмечено в группе плацебо (–36,2) [10].

В ретроспективном обобщенном анализе было показано, что через 24 недели лечения наблюдалось разрешение дактилита у 78% пациентов, получавших ИКСЕ каждые 4 недели, и у 65%, получавших ИКСЕ каждые 2 недели, в группе плацебо – у 24% ( $p<0,001$  по сравнению с плацебо) [12].

**Прогрессирование структурных повреждений суставов** среди больных ПсА, не имевших опыта лечения ГИБП, оценивали по изменениям относительно исходного уровня модифицированного счета Шарпа (mTSS, modified Total Sharp Score) на 16-й, 24-й, 52-й, 108-й и 156-й неделях. На 16-й и 24-й неделе наблюдалось статистически значимое снижение темпов рентгенографического прогрессирования по сравнению с плацебо в обеих группах лечения ИКСЕ [11], которое сохранялось с течением времени. На 52-й неделе не наблюдалось рентгенографического прогрессирования (mTSS $\leq 0$ ) у 71% и 82% пациентов, получавших ИКСЕ каждые 4 и каждые 2 недели, а при последующем наблюдении в течение 156 недель не наблюдалось рентгенографического прогрессирования у 61% и 71%. Аналогичные результаты на 156-й неделе были получены при mTSS $\leq 0,5$  (69–79%) и mTSS $\leq 1,85$  (81–87%) [15].

В РКИ активность спондилита у больных ПсА оценивалась с помощью опросника BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), и было выявлено, что улучшение этого индекса на фоне лечения ИКСЕ в группе пациентов с предшествующим опытом применения иФНО- $\alpha$  было значительно более выраженным по сравнению с плацебо [17]. А. Deodhar и соавт. провели ретроспективный анализ данных, полученных в исследованиях III фазы SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 [21] у больных ПсА, имевших аксиальные проявления заболевания. Эффективность ИКСЕ оценивалась на 16-й, 24-й и 52-й неделях с использованием отдельных вопросов индекса BASDAI (включая боль в спине и утреннюю скованность), BASDAI и модифицированного BASDAI (mBASDAI; без вопроса 3), индекса активности анкилозирующего спондилита (ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и 50%-го улучшения индекса BASDAI (BASDAI50). Среди больных ПсА с аксиальными проявлениями на исходном уровне ( $n=313$ ) улучшение боли в спине и утренней скованности на 16-й и 24-й неделях было значительно больше у пациентов, получавших ИКСЕ, по сравнению с группой плацебо ( $p<0,001$  для обеих групп ИКСЕ). Улучшения отдельных шкал и общих баллов BASDAI, mBASDAI и ASDAS были значительно больше у пациентов, получавших ИКСЕ, по сравнению с плацебо. Кроме того, значительно больше пациентов, получавших ИКСЕ, достигли BASDAI50 на 16-й и 24-й неделях по сравнению с плацебо. Эффект ИКСЕ сохранялся также на 52-й неделе. Таким образом, ИКСЕ оказался эффективным у больных активным ПсА с аксиальными проявлениями.

При лечении ИКСЕ наблюдается положительная динамика Пс гладкой кожи и ногтей, которая оценивалась

по индексам PASI и NAPS (Nail Psoriasis Severity Index). Уже через 12 недель лечения у пациентов с ПсА, не получавших прежде ГИБП, 75%-е улучшение PASI (PASI75) было достигнуто у 71,2% и 79,7% пациентов, получавших ИКСЕ каждые 4 и 2 недели соответственно, и у 54,4% пациентов, получавших АДА, в то время как в группе плацебо такой результат был у 10,4% пациентов (сравнение всех групп лечения с плацебо;  $p\leq 0,001$ ). PASI90 был достигнут у 56,2% и 67,8% пациентов обеих групп ИКСЕ и у 36,8% при лечении АДА, а в группе плацебо – у 6% ( $p\leq 0,001$ ). Ремиссия Пс (PASI100) была достигнута у 42,5% и 52,5% больных, получавших ИКСЕ каждые 4 и 2 недели соответственно, и у 23,5% в группе АДА, на фоне плацебо – у 1,5% ( $p\leq 0,001$  – сравнение с плацебо для каждой группы ИКСЕ;  $p<0,01$  – сравнение с плацебо для группы АДА). Улучшение псориаза ногтей, определяемое по снижению среднего балла NAPS на 24-й неделе, было одинаково значимым в лечебных группах по сравнению с плацебо (–14 и –15,5 по сравнению с –2,4;  $p<0,001$ ) [11].

Достижение PASI100 было основной вторичной конечной точкой в исследовании прямого сравнения ИКСЕ и АДА и наблюдалось на 24-й неделе у 60,1% и 46,6% пациентов соответственно ( $p=0,001$ ) [9]. На 52-й неделе PASI100 сохранялось у 64,3% и 41,3% соответственно ( $p<0,001$ ) [18].

У больных Пс, имевших опыт лечения иФНО- $\alpha$ , на 24-й неделе PASI75 было достигнуто у 56% при применении ИКСЕ каждые 4 недели и у 60% в группе ИКСЕ каждые 2 недели, что статистически значимо отличалось от группы плацебо (15%;  $p<0,0001$  для обоих сравнений). PASI90 было достигнуто у 44% и 50% в группах ИКСЕ и у 12% в группе плацебо ( $p<0,0001$  для обоих сравнений). PASI100 (ремиссия Пс) отмечалось у 35% больных на фоне введения ИКСЕ каждые 4 недели, у 28% – на фоне введения ИКСЕ каждые 2 недели, в группе плацебо – у 4% ( $p=0,0001$  и  $p=0,0006$  соответственно). Улучшение Пс ногтей по индексу NAPS на 24-й неделе было одинаково значимым в обеих лечебных группах ИКСЕ по сравнению с плацебо (–10,5 и –12,5 по сравнению с +1;  $p<0,0001$ ) [10].

По данным метаанализа, ИКСЕ продемонстрировал самый быстрый эффект в отношении очищения кожи при Пс в сравнении с иФНО и СЕК [22], а также продемонстрировал высокую эффективность в отношении «проблемного» Пс аногенитальной области. В РКИ прямого сравнения ИКСЕ превосходил Этанерцепт, Гуселькумаб и Устекинумаб по улучшению состояния ногтей, ладонно-подошвенного Пс и Пс волосистой части головы [23–25].

Согласно данным J. Verman и соавт., у больных резистентным ПсА, в т. ч. с неадекватным ответом на СЕК, наблюдался хороший ответ на лечение ИКСЕ [26], что позволяет сделать вывод, что внутриклассовый переход с СЕК на ИКСЕ может оказаться эффективным у больных ПсА.

По данным когортных исследований с использованием перспективных регистров DANBIO и DERMbio, включающих в общей сложности 12 089 пациентов, получавших лечение ГИБП или новыми таргетными сБПВП, при ревматоидном артрите, аксСпА, ПсА и Пс, было показано, что при лечении ПсА тофацитиниб и инфликсимаб показали самую низкую выживаемость по сравнению со всеми другими препаратами. Все остальные препараты продемонстрировали почти одинаково хорошую

выживаемость с тенденцией к несколько более высокой выживаемости препарата голимумаб, за которым следуют СЕК и ИКСЕ [27].

### Безопасность иксекизумаба

Нежелательные явления (НЯ), возникшие в ходе лечения, включали: смертельные случаи; инфекции (любые инфекции, кандидоз, кандидоз пищевода, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, бронхит, пневмоцистная пневмония, активные и латентные туберкулезные инфекции мочевыводящих путей); органную токсичность (цитопения, гепатотоксичность, интерстициальное заболевание легких); воспалительное заболевание кишечника; злокачественные новообразования; церебрально-сердечно-сосудистые события и основные острые сердечно-сосудистые события; депрессию; переносимость (реакции в месте инъекции, а также аллергические реакции и реакции гиперчувствительности).

Реакции в месте инъекции и аллергические реакции наблюдались у 25,3% и 6,2% пациентов, получавших ИКСЕ, и у 4,5% и 1,85% соответственно по сравнению с плацебо. При лечении ИКСЕ через 24 и 52 недели частота развития реакций в месте инъекции составила 9,5–10,6% по сравнению с 3,2–3,5% при лечении АДА ( $p < 0,01$ ) больных ПсА без опыта лечения иФНО- $\alpha$ . Серьезные НЯ через 24 недели наблюдались у 8,5% пациентов, получавших АДА, по сравнению с 3,5% при приеме ИКСЕ ( $p = 0,02$ ), а через 52 недели – у 12,45% при приеме АДА и у 4,25% на фоне лечения ИКСЕ ( $p < 0,01$ ) [28]. Лечение ИКСЕ при ПсА было связано со статистически значимым повышением риска развития реакций в месте инъекции по сравнению с плацебо или АДА. У ИКСЕ было статистически значимо меньше серьезных побочных эффектов, чем у АДА.

Согласно анализу длительного, в течение 3 лет, лечения ИКСЕ 1118 больных ПсА, в котором применили оценку заболеваемости на 100 пациенто-лет [19], прекращение лечения было связано со следующими причинами: НЯ (5,3%), серьезные инфекции (1,3%), реакции в месте инъекции (12,7%), инфекции (34,2%) и смерть (0,3%). Среди НЯ на фоне лечения наиболее распространенными были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и реакции в месте инъекции. Оппортунистические инфекции ограничивались оральным и эзофагеальным кандидозом и локализованным опоясывающим лишаем. Случаев самоубийства или самоповреждения не было. НЯ, представляющие особый интерес, включали воспалительное заболевание кишечника (0,1%), депрессию (1,6%), злокачественные новообразования (0,7%) и серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (0,6%). Среди НЯ, наблюдавшихся в течение трех лет лечения ИКСЕ, были инфекции верхних дыхательных путей (14,4%), назофарингит (13,4%), реакции в месте инъекции (12,7%), бронхит (7,25%), эритема в месте инъекции (4,65%), инфекции, вызванные грибами рода *Candida* (3,49%), депрессия (2,59%), боль в месте инъекции (1,61%), локализованный опоясывающий лишай (1,34%) и злокачественные новообразования (включая немеланомный рак кожи) (1,25%).

А.А. Deodhar и соавт провели комплексный анализ безопасности на основании данных четырех клини-

ческих исследований (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, SPIRIT-P3 и SPIRIT-H2H) [29]. В этот анализ были включены в общей сложности 1401 пациент с кумулятивным воздействием ИКСЕ 2247,7 пациенто-лет. Большинство НЯ, возникших во время лечения, были легкой или средней степени тяжести. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 134 пациентов. Инфекции и реакции в месте инъекции были наиболее распространенными НЯ, а злокачественные новообразования, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, депрессия и серьезные неблагоприятные церебрально-сердечно-сосудистые события наблюдались редко.

Частота выявления антител к препарату ИКСЕ при ПсА составила 11% на 52-й неделе лечения, тогда как частота нейтрализующих антител составила 8% [30].

### Заключение

Таким образом, ИКСЕ демонстрирует высокую терапевтическую эффективность в отношении всех клинических проявлений ПсА как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде у большинства больных, независимо от сопутствующего приема метотрексата и предшествующего приема ГИБП [31], наличия кардиометаболической коморбидности. Данный препарат задерживает прогрессирование деструктивных процессов в суставах. Кроме того, ИКСЕ показан пациентам с Пс проблемной локализации: ладонно-подошвенным, аногенитальным, волосистой части головы и ногтей. Результаты исследования прямого сравнения ИКСЕ с АДА показывают преимущества ИКСЕ в группе больных с тяжелым артритом и Пс. Полученные данные легли в основу рекомендаций Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019/2023 гг., согласно которым ингибиторы ИЛ-17А в первую очередь следует назначать пациентам, имеющим тяжелое поражение суставов и кожи, а также при аксиальном поражении. ИКСЕ сочетает высокую клиническую эффективность с благоприятным профилем безопасности и может использоваться при лечении больных ПсА в рекомендуемых в инструкции дозах.

*Исследование (анализ данных эффективности и безопасности препарата) проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-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

*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.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Campanholo CB, Maharaj AB, Corp N, Bell S, Costa L, de Vlam K, et al. Management of psoriatic arthritis in patients with comorbidities: An updated literature review informing the 2021 GRAPPA treatment recommendations. *J Rheumatol*. 2023;50(3):426-432. doi: 10.3899/jrheum.220310
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА, и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):275-281. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Logino-va EYu, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):275-281 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-275-281
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- McGonagle D, David P, Macleod T, Watad A. Predominant ligament-centric soft-tissue involvement differentiates axial psoriatic arthritis from ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(12):818-827. doi: 10.1038/s41584-023-01038-9
- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
- 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
- Liu L, Lu J, Allan BW, Tang Y, Tetreault J, Chow CK, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016;9:39-50. doi: 10.2147/JIR.S100940
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс® (МНН: иксекизумаб), ЛП-005200. [Instructions for medical use of the medicinal product Tals® (INN: ixekizumab), LP-005200. (In Russ.)]. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=162d7700-9071-4af4-bfaa-4e5097125870](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=162d7700-9071-4af4-bfaa-4e5097125870) (Accessed: 13th September 2024).
- 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 randomized, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
- Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al.; SPIRIT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317-2327. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
- Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al.; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
- Gladman DD, Orbai AM, Klitz U, Wei JC, Gallo G, Birt J, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: Integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):38. doi: 10.1186/s13075-019-1831-0
- van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367-377. doi: 10.3899/jrheum.170429
- Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaçi D, Birt J, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(10):1777-1788. doi: 10.1093/rheumatology/key161
- Chandran V, van der Heijde D, Fleischmann RM, Lespessailles E, Helliwell PS, Kameda H, et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2774-2784. doi: 10.1093/rheumatology/kez684
- Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai TF, Behrens F, Adams DH, et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: Week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2001-2011. doi: 10.1093/rheumatology/key182
- Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Wei CC, Birt J, Adams DH, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):566-574.
- Smolen JS, Mease P, Tahir H, Schulze-Koops H, de la Torre I, Li L, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: Final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1310-1319. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217372
- Combe B, Rahman P, Kameda H, Cañete JD, Gallo G, Agada N, et al. Safety results of ixekizumab with 1822 patient-years of exposure: An integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0
- Kameda H, Hagimori K, Morisaki Y, Holzkämper T, Konomi A, Dobashi H. Ixekizumab efficacy in patients with severe peripheral psoriatic arthritis: A post hoc analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (SPIRIT-P1). *Rheumatol Ther*. 2023;10(6):1683-1703. doi: 10.1007/s40744-023-00605-6
- Deodhar A, Gladman D, Bolce R, Sandoval D, Park SY, Leage SL, et al. The effect of ixekizumab on axial manifestations in patients with psoriatic arthritis from two phase III clinical trials: SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231189005. doi: 10.1177/1759720X231189005
- Yao CJ, Lebwohl MG. Onset of action of antipsoriatic drugs for moderate-to-severe plaque psoriasis: An update. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(3):229-233.
- 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
- Blauvelt A, Lebwohl MG, Mabuchi T, Leung A, Garrelts A, Crane H, et al. Long-term efficacy and safety of ixekizumab: A 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):360-368. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.022
- Leonardi C, Maari C, Philipp S, Goldblum O, Zhang L, Burkhart N, et al. Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):824-830.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.032

26. Berman J, Furer V, Berman M, Isakov O, Zisman D, Haddad A, et al. Treatment with ixekizumab following secukinumab failure in patients with psoriatic arthritis: Real-life experience from a resistant population. *Biologics*. 2021;15:463-470. doi: 10.2147/BTT.S326792
27. Egeberg A, Roseno NAL, Aagaard D, Lørup EH, Nielsen ML, Nymand L, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis – A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151979. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151979
28. Miller J, Puravath AP, Orbai AM. Ixekizumab for psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and patient selection. *J Inflamm Res*. 2021;14:6975-6991. doi: 10.2147/JIR.S229752
29. Deodhar AA, Combe B, Accioly AP, Bolce R, Zhu D, Gellett AM, et al. Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: Data from four clinical trials with over 2000 patient-years of exposure. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):944-950. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222027
30. Food and Drug Administration. Ixekizumab label. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125521s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125521s014lbl.pdf) (Accessed: 6 July 2021).
31. Combe B, Tsai TF, Huffstutter JE, Sprabery AT, Lin CY, Park SY, et al. Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: Week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):41. doi: 10.1186/s13075-020-02388-5

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

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

# Влияние курения табака и отказа от него на риск развития и течение ревматоидного артрита

Е.Г. Зоткин, Е.В. Пожидаев, А.В. Гордеев

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:** Зоткин Евгений Германович, [ezotkin@mail.ru](mailto:ezotkin@mail.ru)  
**Contacts:** Evgeniy Zotkin, [ezotkin@mail.ru](mailto:ezotkin@mail.ru)

**Поступила** 10.04.2024  
**Принята** 29.10.2024

Представлен литературный обзор, в котором проведена оценка результатов научных исследований за предыдущие 10 лет, направленных на изучение влияния курения табака на риск развития ревматоидного артрита (РА). Рассмотрены основные механизмы взаимодействия системы главного комплекса гистосовместимости, синтеза РА-специфических антител, других иммунных нарушений под влиянием сигаретного дыма у больных с РА. Обобщены данные, свидетельствующие о положительном влиянии отказа от курения на течение РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, легкие, сигаретный дым, курение

**Для цитирования:** Зоткин Е.Г., Пожидаев Е.В., Гордеев А.В. Влияние курения табака и отказа от него на риск развития и течение ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):598–605.

## THE IMPACT OF CIGARETTE SMOKING AND SMOKING CESSATION ON RISK AND PHENOTYPE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Evgeniy G. Zotkin, Egor V. Pozhidaev, Andrey V. Gordeev

Literature review presents the data of recent scientific studies aimed to analyze the impact of cigarette smoking on the risk of rheumatoid arthritis (RA). It is shown the main mechanisms of interaction between genetic constitution, synthesis of RA-specific antibodies, and other immune trait under the influence of cigarette smoke in patients with RA. We presented summarized data indicating the positive effect of smoking cessation in RA patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, lungs, cigarette smoke, smoking

**For citation:** Zotkin EG, Pozhidaev EV, Gordeev AV. The impact of cigarette smoking and smoking cessation on risk and phenotype of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):598–605 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-598-605

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) — иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к развитию тяжелой коморбидной патологии и к сокращению продолжительности жизни пациентов [1–3]. Несмотря на то, что первичный триггер заболевания не установлен, в литературе широко обсуждается роль ряда средовых факторов, способных запускать иммунные механизмы развития и прогрессирования РА.

За последние два десятилетия наше понимание патогенеза РА существенно продвинулось благодаря трансляционным исследованиям. В частности, эпидемиологические исследования с большим объемом выборки, подтвердившие тесную связь курения и риска развития РА, позволили построить новую парадигму болезни и породили новые гипотезы. Одним из предположений является участие слизистых оболочек (дыхательных путей, полости рта, кишечника) в разрывании локальных иммунных реакций, которые впоследствии трансформируются в системный аутоиммунный процесс, способный перерасти в клинически очерченную форму РА [4]. Это происходит при наличии

сочетания генетической предрасположенности, прежде всего общего эпитопа (SE, shared epitope) главного комплекса гистосовместимости HLA-DRB1 [5–7], и факторов окружающей среды, среди которых курение представляется наиболее значимым [8–10].

Выявленная устойчивая связь курения с РА привела к тому, что многие исследователи стали рассматривать легкие в качестве органа, в котором первоначально формировались локальные патологические аутоиммунные нарушения. Действительно, особая связь курения с серопозитивным РА, с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) заставила исследователей рассматривать цитруллинирование как важный биологический процесс. Выявление аномалий в структуре легких и локальной продукции аутоантител подтверждает эту гипотезу [5].

В этом обзоре будет рассмотрено курение как фактор риска развития РА, противоречия относительно влияния табака на течение РА, роль никотина в патогенезе заболевания и преимущества отказа от курения. Был проведен обзор доступной литературы, включая метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры, клинические испытания и описания клинических случаев, представленные в англоязычной литературе и опубликованные

в течение последних 10 лет. Библиографический поиск терминов «ревматоидный артрит», «курение», «никотин», «табак» и «отказ от курения» был выполнен с использованием базы данных PubMed. Всего было выявлено 64 публикации, и по итогам оценки каждого исследования были отобраны 23 статьи, которые легли в основу данного обзора.

### Табакокурение и риск развития ревматоидного артрита

Курение табака является одним из наиболее важных экзогенных факторов в развитии иммуновоспалительных заболеваний человека. В обзоре, представленном С. Petticone и соавт. [11], подробно изложен материал, посвященный анализу ассоциаций между курением и РА, анкилозирующим спондилитом, системной красной волчанкой, болезнью Бехчета, псориазом (но не псориазом), рассеянным склерозом, аутоиммунным латентным сахарным диабетом у взрослых, сахарным диабетом 2-го типа, аутоиммунной офтальмопатией (или орбитопатией Грейвса), болезнью Крона (но не язвенным колитом). Точные молекулярные механизмы, ответственные за запуск аутоиммунитета, до сих пор окончательно не изучены. Однако в литературе широко обсуждаются следующие патогенетические основы: генетические/эпигенетические модификации; окислительный стресс; образование свободных радикалов; токсичность никотина и тяжелых металлов. Эти эффекты в свою очередь могут влиять на пролиферацию В- и Т-клеток, снижать активность супрессивных Т-регуляторных (Treg) клеток, а также способствовать генерации аутоантител и усиливать экспрессию провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерферон (ИФН)  $\gamma$ . М.Р. Vessey и соавт. [12], более 35 лет назад изучая возможное влияние оральных контрацептивов на течение и риск госпитализации женщин с РА, впервые получили неожиданные данные, свидетельствующие о наличии сильной связи между направлением на госпитализацию больных по поводу обострения РА и курением. Это позволило авторам сделать вывод об увеличении в 2,4 раза риска заболеть РА среди курящих женщин. В течение последующих 20 лет были проведены клинические исследования, действительно подтвердившие ранее установленный факт.

Многие литературные источники указывают на то, что и интенсивность, и продолжительность курения напрямую связаны с риском развития РА, а также с длительным сохранением повышенного риска даже после его прекращения.

Выкуривание в совокупности 41–50 пачек сигарет в год существенно повышало риск развития РА (относительный риск (ОР) — 13,54; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,89–63,38) [13]. В исследовании, проведенном в США на базе ревматологических и ортопедических амбулаторных клиник Университета Айовы, было показано, что пациенты с РА, которые курили более 25 пачек сигарет в год, были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) в 3,1 раза чаще и в 2,4 раза чаще имели эрозивный артрит по данным рентгенографии суставов по сравнению с пациентами, которые не курили [14].

D. Di Giuseppe и соавт. [15] провели метаанализ, задачей которого было изучение связи между количеством

выкуренных пачек сигарет в год (индексом курильщика) и риском развития РА. В анализ были включены три проспективных исследования и семь исследований по типу «случай-контроль», в которых было проанализировано 181 100 случаев, включая 4552 больных РА. Авторы обнаружили, что курильщики имели более высокий риск развития РА, чем некурящие. По сравнению с теми, кто никогда не курил, риск развития РА увеличился на 26% (ОР=1,26; 95% ДИ: 1,14–1,39) среди тех, кто курил от 1 до 10 пачек в год, и удвоился среди тех, у кого уровень потребления составлял более 20 пачек в год (для 21–30 пачек в год ОР=1,94; 95% ДИ: 1,65–2,27), после чего риск дальше не повышался. Таким образом, данный метаанализ показал, что длительное курение было связано с более высоким риском развития РА. Среди курильщиков, позитивных по РФ, отмечался более высокий риск развития РА, чем среди негативных по РФ [15].

В противоположность представленному выше метаанализу, А.К. Hedström и соавт. [16] провели исследование по типу «случай-контроль» с анализом 3655 больных РА. Контрольную группу составили 5883 человека из шведской популяции, в которой было обнаружено увеличение риска развития РА как в АЦЦП-положительных, так и в АЦЦП-отрицательных случаях с некоторым преобладанием в АЦЦП-положительной когорте. Следует отметить, что продолжительность курения оказывала большее влияние на его ассоциацию с наличием РА, чем интенсивность. Вместе с тем авторы обратили внимание на то, что повышенный риск развития РА сохранялся в течение всего периода наблюдения в АЦЦП-положительных случаях, в то время как через 20 лет после прекращения курения в АЦЦП-отрицательных случаях риск соответствовал популяционному значению.

Эпидемиологические исследования убедительно свидетельствуют о том, что генетические факторы играют определенную роль в формировании табачной зависимости. Наиболее вероятно, что основными генами-кандидатами формирования табачной зависимости являются гены, белковые продукты которых участвуют в метаболизме никотина. Никотин, как и другие психоактивные вещества, вызывает высвобождение дофамина в прилежащем ядре (nucleus accumbens) головного мозга, что является основным фактором, формирующим привычку и тягу к курению. Кроме того, никотин влияет на высвобождение других нейромедиаторов. В настоящее время выделяют следующие группы генов, задействованных в метаболизме никотина: гены системы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR); гены дофаминергической системы; гены серотонинергической системы; гены семейства цитохрома P450.

Масштабный метаанализ, проведенный 15 лет назад, суммирующий данные 14 исследований, куда вошли результаты наблюдения за 17 500 моно- и дизиготными близнецами парами, определил вклад генетических, средовых семейных и средовых индивидуальных факторов риска формирования никотиновой зависимости на уровнях 56%, 24% и 20% соответственно [17].

В крупном метаанализе данных полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) было идентифицировано 18 локусов, ассоциированных с курением, среди исследуемых 286 118 американцев европейского происхождения. Также авторами был проведен метаанализ статуса курения среди 842 717 человек,

в котором определили 99 локусов, имевших ассоциативную связь с возрастом начала курения, и 13 локусов, связанных с прекращением курения [18].

В 2023 г. J. Wang и соавт. [19] провели метаанализ менделевских рандомизированных исследований, одной из целей которого было выявить генетическую причинно-следственную связь между курением и РА. Всего было оценено 84 исследования, из них 11 были отобраны для метаанализа. В результате была подтверждена положительная связь генетической предрасположенности к курению с развитием РА (отношение шансов (ОШ) — 1,44; 95% ДИ: 1,27–1,64).

За последние 10 лет опубликован только один метаанализ, оценивающий риск развития РА у людей при пассивном курении. Он включал три исследования «случай-контроль» и три когортных исследования. X. Zhang и соавт. [20] подтвердили, что риск возникновения РА был на 12% выше у лиц, подвергавшихся пассивному курению во взрослом возрасте, чем у некурящих. При этом люди, подвергавшиеся пассивному курению в детстве, имели риск развития РА на 34% выше по сравнению с теми, у кого его не было. Таким образом, было установлено, что пассивное курение, особенно в детском возрасте, может повышать риск развития РА.

В исследовании, подтвердившем вышеизложенный факт, среди 71 248 женщин из французской когорты РА был диагностирован в 371 случае. По итогам проспективного исследования установлено, что у активных курильщиков, не подвергавшихся пассивному курению в детстве, риск развития РА был статистически значимо повышен (ОШ=1,38; 95% ДИ: 1,10–1,74). При этом у никогда активно не куривших пассивное курение в детстве было связано с повышенным риском развития РА примерно в том же диапазоне, что и активное курение во взрослом возрасте (ОР=1,43; 95% ДИ: 0,97–2,11). Кроме того, у курильщиков, подвергавшихся пассивному курению в детстве, РА начинался раньше. Таким образом, в очередной раз было подтверждено, что активное курение связано с повышенным риском развития РА. Также было отмечено, что пассивное курение в детстве тоже может увеличить риск развития РА во взрослом возрасте. Результаты представленного исследования подчеркивают важность предотвращения как активного курения в молодом и среднем возрасте, так и пассивного курения среди детей, особенно при наличии семейного анамнеза РА [21].

J. Sánchez-Campañá и соавт. [22] было проведено исследование по типу «случай-контроль», включившее всех пациентов с вновь возникшим РА, которые были зарегистрированы в базе данных SIDIAP в период с 01.01.2008 по 31.12.2018. Их сопоставили с контрольной группой людей без РА в соотношении 1:5. Пациенты были разделены персоналом амбулаторных медицинских учреждений на категории никогда не куривших, куривших в прошлом и курящих на момент исследования. Всего было изучено 13 920 пациентов с РА, а контрольную группу составили 69 535 человек. По сравнению с никогда не курившими курящие в настоящее время и бывшие курильщики имели повышенный риск развития РА (скорректированное ОШ=1,28, 95% ДИ: 1,20–1,37 и ОШ=1,19; 95% ДИ: 1,12–1,26 соответственно). Таким образом была подтверждена связь между курением и риском развития РА. При этом курение повышало риск болезни даже у бывших курильщиков в течение 2 и более лет после его прекращения.

В популяционном когортном исследовании H.J. Kim и соавт. [23] оценили риск возникновения РА у людей с наличием родственников первой степени родства с РА, развившимся под влиянием курения. Среди более 5,5 млн человек с родственниками первой степени родства, больными РА, риск развития заболевания был повышен в 4,5 раза (95% ДИ: 3,98–5,12) по сравнению с лицами из общей популяции. Курение в анамнезе повышало риск возникновения РА. При этом интенсивное курение ассоциировалось с более высоким риском развития заболевания (ОР=1,92; 95% ДИ: 1,70–2,18) по сравнению с лицами, которые потребляли табак умеренно (ОР=1,15; 95% ДИ: 1,04–1,28), что указывает на наличие «дозозависимой» связи между курением и риском возникновения РА у курящих лиц с отягощенным по заболеванию семейным анамнезом.

### **Взаимосвязь табакокурения с наличием специфических для ревматоидного артрита аутоантител и общего эпитопа HLA II класса**

J.A. Sparks и соавт. [24] подготовили обзор научных статей, в котором подтвердили, что курение приводило к повышению риска развития РА, особенно у АЦЦП-позитивных людей. Данный факт позволяет рассматривать цитруллинирование как биологический процесс, занимающий одно из центральных мест в патогенезе РА. Помимо этого, по изученным научным данным, сочетание курения с эпитопами HLA дает возможность физического взаимодействия неоантигена, индуцированного курением, и иммунных клеток с последующей их дисрегуляцией и развитием РА.

В японской когорте здоровых людей курение в анамнезе ассоциировалось с одновременным обнаружением АЦЦП и РФ в крови. При этом стоит отметить, что в ходе наблюдения за пациентами с РА курение было связано с выявлением комбинации двух и трех специфических аутоантител (ауто-АТ): РФ + АЦЦП и РФ + АЦЦП + анти-Карб (антитела к карбамилированным белкам) (ОШ=1,32; 95% ДИ: 1,04–1,68 и ОР=2,05; 95% ДИ: 1,53–2,73 соответственно) [25]. Это указывает на то, что курение играет важную роль в появлении и нарастании титров АЦЦП и РФ.

C. Regueiro и соавт. [26] в метаанализе оценили связь курения с позитивностью по разным типам РА-ассоциированных ауто-АТ. Данный метаанализ является более расширенным продолжением исследования T.J. van Wesemael и соавт. [27]. Результаты подтвердили преобладающую связь курения с тройной серопозитивностью по РФ, АЦЦП, анти-Карб среди больных РА (3 антитела против 0 антител: ОР=1,99;  $p=2,5 \times 10^{-8}$ ). Кроме того, благодаря большой мощности комбинированного анализа ( $n=4491$ ) было обнаружено, что у больных без наличия тройной серопозитивности курение связано исключительно с позитивностью по РФ.

Независимо от очередности появления в крови тех или иных РА-ассоциированных ауто-АТ были сформулированы положения о связи курения с РФ. Уже предложено несколько возможных механизмов. Один из них первоначально рассматривался для объяснения выработки ауто-АТ у курильщиков без аутоиммунных заболеваний. Этот процесс начинается с индукции экспрессии белка теплового шока 70 (Hsp70) и антител против него при курении [28]. На следующем этапе иммунные комплексы, содержащие Hsp70, становятся основными мишенями для РФ.

Помимо прочего, исследователи обнаружили, что воздействие сигаретного дыма индуцирует клеточные аутоиммунные реакции на виментин у трансгенных мышей, экспрессирующих аллель HLA-DRB1\*0401. У мышей, иммунизированных виментином, воздействие сигаретного дыма приводило к повышению уровня ИНФ- $\gamma$  и снижению продукции противовоспалительного ИЛ-10. При этом в крови испытуемых мышей увеличивалось количество регуляторных клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>. Также было обнаружено, что воздействие сигаретного дыма повышало уровень ауто-АТ против нативного и цитруллинированного виментина у наивных мышей [29].

Никотин, содержащийся в сигаретном дыме, может играть важную роль в индукции аутоиммунных реакций, приводящих к возникновению РА. Существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых никотин может способствовать развитию аутоиммунных реакций. Один из них связан с развитием NETоза — процесса активной гибели нейтрофилов с высвобождением нитей деконденсированного хроматина, гистонов и внутриклеточных белков (NETs, neutrophil extracellular traps) во внеклеточное пространство. NETs поддерживают локальное и системное хроническое воспаление при РА за счет усиления аутоиммунных реакций и стимуляции выработки медиаторов воспаления другими иммунокомпетентными клетками. J. Lee и соавт. [30] определили, что никотин индуцирует NETоз, приводя к увеличению уровня АЦЦП. Они сравнили спонтанный и индуцированный форбол-12-мирикат-13-ацетатом (является компонентом табачного дыма) NETоз у курящих и некурящих. Нейтрофилы, полученные от курильщиков, демонстрировали повышенные уровни спонтанного и форбол-12-мирикат-13-ацетат-индуцированного NETоза. В том же исследовании было обнаружено, что введение никотина мышам с коллаген-индуцированным артритом приводит к повышению содержания в плазме комплекса миелопероксидазы с ДНК, ассоциированного с NETозом, и усиливает воспаление в суставах. Таким образом было продемонстрировано, что никотин является мощным индуктором NETоза, который запускает и поддерживает развитие хронического воспалительного процесса в синовиальной оболочке.

Кроме того, В. Tang и соавт. [31] подвергли анализу 4033 случая РА из набора данных эпидемиологического исследования EIRA, чтобы определить влияние 32 профессиональных ингаляционных воздействий на риск развития РА, включая курение. Всего 17 профессиональных ингаляционных агентов имели связь с повышенным риском возникновения АЦЦП-позитивного РА, при этом инсектициды и фунгициды показали самую сильную связь (ОШ=2,10 для каждого). Воздействие любого агента увеличивало риск развития АЦЦП-позитивного РА в 1,25 раза, причем связь была более сильной у мужчин, чем у женщин (ОШ=1,66 против ОШ=1,13 соответственно).

У пациентов с РА зарегистрирован повышенный уровень ИНФ- $\gamma$  в сыворотке, а также отмечалось повышение секреции ИНФ- $\gamma$  как эффекторными CD4, так и цитотоксическими CD8 Т-клетками. Известно, что ИНФ- $\gamma$  является важным активатором макрофагов и индуктором экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Если говорить об эффектах сигаретного дыма, то М. Bidkar и соавт. [32] показали, что его воздействие индуцировало секрецию ИНФ- $\gamma$  спленоцитами гуманизированных трансгенных мышей, несущих ассоциированный с РА HLA-DRB1\*0401.

В 2014 г. был проведен метаанализ восьми сравнительных исследований (5 когортных и 3 исследования «случай-контроль») с участием 5317 пациентов с РА. Его целью было определение влияния генетических факторов риска развития РА (наличие «общего эпитопа») и курения на уровень АЦЦП в крови больных РА как по отдельности, так и в сочетании друг с другом. В результате удалось установить, что ОШ появления в крови АЦЦП у курящих пациентов с SE возросло по сравнению с некурящими и с пациентами без SE (ОШ=1,373; 95% ДИ: 1,111–1,698;  $p=0,003$ ). ОШ у некурящих пациентов с предпологающим генетическим фоном также было увеличено по сравнению с некурящими пациентами без такового (ОШ=2,678; 95% ДИ: 2,031–3,532). Кроме того, было показано, что курение увеличивало риск развития позитивности по АЦЦП у пациентов с РА, не несущих аллель SE, хотя относительный риск для них был ниже, чем для курящих пациентов с наличием SE (ОР=1,373 против ОР=2,678 соответственно) [9].

В шведском исследовании двух когорт пациентов А. Svärd и соавт. [33] изучили взаимосвязь между курением, наличием SE и серопозитивностью по IgA и/или IgG АЦЦП среди пациентов с ранним РА, чтобы определить, регулируются ли IgA АЦЦП с помощью тех же механизмов, что и IgG АЦЦП. Первая когорта больных была отобрана из исследования TIRA-2 и включала 507 пациентов (в возрасте  $\geq 18$  лет) с недавно возникшим РА (<12 месяцев от первого выявления артрита), которые были набраны в период с 2006 по 2009 г. Вторая когорта была сформирована из исследования EIRA-1, в которое было включено 2097 пациентов в возрасте 18–70 лет с впервые выявленным РА с 1996 по 2006 гг. Пациенты из обеих групп были разделены на четыре подгруппы на основе статуса подкласса АЦЦП ( $n=199$ ): IgG–/IgA–, IgG–/IgA+, IgG+/IgA– и IgG+/IgA+. Было проведено межгрупповое сравнение с учетом данных по курению (нынешнему и в прошлом) и наличию SE. У IgA АЦЦП-положительных пациентов с РА чаще отмечалось курение независимо от наличия IgG АЦЦП, тогда как у пациентов с наличием только IgG АЦЦП не было обнаружено никакой связи с курением. Аллели SE чаще определялись у IgG АЦЦП-положительных пациентов независимо от статуса IgA АЦЦП и не выявлялись у пациентов, имевших только IgA АЦЦП. Была обнаружена связь курения (нынешнего или в прошлом) и SE с риском развития позитивности по IgG и IgA АЦЦП (IgG+/IgA+) при РА (атрибутивный риск (АР) – 0,5; 95% ДИ: 0,4–0,6). Никакого значимого влияния курения на риск развития позитивности по IgA АЦЦП при серонегативности по IgG АЦЦП (IgG–/IgA+) или наоборот (IgG+/IgA–) при РА не наблюдалось. Таким образом было установлено, что у пациентов с РА курение в анамнезе было связано с серопозитивностью по IgA АЦЦП, тогда как наличие SE было связано с серопозитивностью по IgG АЦЦП. Взаимосвязь курения и SE была зафиксирована в подгруппе пациентов с РА, серопозитивных как по IgG, так и по IgA АЦЦП. Описанные результаты доказывают, что АЦЦП-позитивный РА можно разделить на серологически отличные подгруппы с разными факторами риска развития и прогрессирования заболевания, что указывает на преобладание в каждой из подгрупп разных механизмов развития РА [34].

Y. Ishikawa и соавт. [34] провели когортное исследование с целью изучения взаимосвязи курения и наличия аллелей HLA-DRB1 с серопозитивностью по РФ и АЦЦП. Всего

в исследование было включено 6239 участников из двух независимых японских когорт. Было показано, что курение на ранней стадии РА сопряжено с двойной серопозитивностью, относительный риск для РФ и АЦЦП составил 2,06 ( $p=7,4 \times 10^{-14}$ ) и 1,29 ( $p=0,012$ ) соответственно. Кроме того, у пациентов, прекративших курение до появления первых симптомов РА, наблюдалась тенденция к снижению уровней РФ и/или АЦЦП в крови. Ассоциация курения с высоким содержанием АЦЦП наблюдалась только у носителей аллелей SE. На развитие позитивности по РФ, наоборот, большее влияние оказывало курение при отсутствии у человека аллелей SE. Таким образом, учитывая представленные данные, можно предположить наличие новых, различающихся механизмов формирования РФ и АЦЦП.

A.K. Hedström и соавт. [35] также изучали возможные ассоциации между курением, серопозитивностью по РФ, АЦЦП и наличием SE HLA-DRB1 у больных РА ( $n=3645$ ). В зависимости от наличия РФ и/или АЦЦП больных разделили на четыре подгруппы: РФ+/АЦЦП+, РФ+/АЦЦП–, РФ–/АЦЦП+, РФ–/АЦЦП–. В подгруппе РФ+/АЦЦП+ курение в сочетании с наличием SE HLA-DRB1 обуславливало более высокий риск развития РА, чем каждый из этих факторов по отдельности (AP=0,4; 95% ДИ: 0,3–0,5). В подгруппе РФ–/АЦЦП+ и SE HLA-DRB1+ риск развития РА оказался статистически значимо выше, чем в общей популяции, при этом влияние курения было ограниченным. В подгруппе РФ+/АЦЦП– наблюдался повышенный риск развития РА среди курильщиков, на который лишь незначительно влияло присутствие SE HLA-DRB1. Эти результаты демонстрируют различные эффекты курения и HLA-DRB1 в различных серологических подгруппах больных РА.

За последние годы возрос интерес к белку программируемой смерти 1 (sPD-L1) ко-рецептора Т-клеток, который напрямую участвует в апоптозе Т-лимфоцитов. Во многом это связано с успешным применением в терапевтической практике первого антитела, нацеленного на PD-1, для лечения меланомы. Учитывая важность Т-клеточного звена иммунной системы в развитии РА, С. Wasén и соавт. [36] определили уровни sPD-L1 в сыворотках 246 пациентов с РА и 168 здоровых людей. В сравниваемых группах учли пациентов, которые курили. По итогам работы было установлено, что при РА уровень sPD-L1 в сыворотке ассоциировался с системным воспалением и позитивностью по АЦЦП. При этом курение изменяло экспрессию стимулирующих и ингибирующих Fc-рецепторов на поверхности Т-клеток и снижало экспрессию sPD-L1 у пациентов с РА, что приводило к снижению апоптоза Т-клеток и к поддержанию воспаления и его хронизации.

### Влияние курения на активацию оси арилуглеводородный рецептор – Th17

Табачный дым представляет собой сложную смесь тысяч химических веществ. Никотин, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), активные формы кислорода (АФК), тяжелые металлы (такие как кадмий) и другие соединения, обнаруженные в сигаретном дыме, могут сложным образом влиять на локальный иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей.

ПАУ, в том числе 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин и бензопирен (БаП), связываются с арилуглеводородным рецептором (AHR, aryl hydrocarbon receptor) —

лиганд-зависимым фактором транскрипции, который экспрессируется большим количеством клеток и в неактивном состоянии находится в межклеточном веществе. При его соединении с рядом лигандов может происходить активация экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-22 и ИЛ-6) Th17-лимфоцитами. Под влиянием определенных факторов АНР активируется, мигрирует внутрь лимфоцита и обеспечивает синтез специфических информационных РНК (иРНК), являющихся матрицами для синтеза указанных выше цитокинов. Было проведено исследование, в котором оценивались количество и активность АНР в синовии курящих больных РА и сопоставимой группе некурящих. Большее количество молекул АНР определялось в синовиальной оболочке курящих больных РА. Примечательно, что образование данных молекул происходило в основном в синовиальных дендритных клетках (ДК) [37]. Известно, что мыши с дефицитом АНР устойчивы к коллаген-индуцированному артриту и имеют ослабленный Th17-клеточно-опосредованный иммунный ответ. Таким образом, ДК синовиальной оболочки через АНР способны стимулировать Th17-лимфоциты.

Не известно, происходит ли активация АНР-зависимых путей в иммунных или стромальных клетках легких у пациентов с РА, однако предполагается, что они могут поддерживать воспалительный процесс в легких. Показано, что при контактах компонентов сигаретного дыма с АНР происходит индукция миграции и дифференцировки легочных фибробластов [38]. Таким образом можно предположить, что компоненты сигаретного дыма способны связываться с АНР в легких с последующей активацией Th17-лимфоцитов и выработкой ИЛ-17А и ИЛ-22, что в дальнейшем приводит к ремоделированию легочной ткани и фиброзу.

В исследовании по типу «случай-контроль» у пациентов с РА и контрольной группы здоровых людей оценивали экспрессию генов АНР, цитохрома P4501A1 (CYP1A1) и непосредственно рецепторов ароматических углеводородов (AHRR, aryl hydrocarbon receptor repressor) в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК). Анализ проводился с учетом влияния компонентов сигаретного дыма. Изучался ответ МКПК на агонист АНР, 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин, и экстракт сигаретного дыма *in vitro*. В результате была отмечена более выраженная экспрессия АНР МКПК под влиянием компонентов сигаретного дыма. Таким образом, данное исследование также показывает, что курение может играть определенную роль в патогенезе РА посредством участия АНР [39].

Еще в одном исследовании определяли связь между АНР и курением в развитии воспалительного артрита. Экспериментальных мышей подвергали воздействию сигаретного дыма во время фазы развития артрита, индуцированного коллагеном. Обострение синовита оценивали путем измерения миграции нейтрофилов, а также Th17-лимфоцитов в ткань сустава. Были проведены исследования *in vitro* для оценки прямого воздействия сигаретного дыма и ПАУ на дифференцировку Th17-лимфоцитов. Также исследовались мыши с генетическим дефицитом АНР (Ahr KO) и ИЛ-17 (ИЛ-17 KO). В результате было обнаружено, что курение вызывает обострение артрита и увеличение числа Th17-лимфоцитов. ИЛ-17 KO обеспечивал защиту от обострения артрита, вызванного курением. Более того, эксперименты *in vitro* показали, что сигаретный дым может напрямую повышать дифференцировку

Th17-лимфоцитов по провоспалительному пути, индуцируя активацию АНР. Действительно, среди мышей АНР КО проявления синовита, вызванного сигаретным дымом, были слабо выражены, а также не наблюдалось увеличения числа Th17-клеток в синовиальной ткани. Данный факт позволяет предположить, что активация АНР является важным патогенетическим механизмом в развитии артрита на фоне курения [39].

### **Влияние отказа от курения на риск развития ревматоидного артрита**

В продленном эпидемиологическом исследовании EIRA-1, в котором оценивался статус курения среди 1292 и 1123 пациентов с РА, наблюдавшихся в течение 1 и 3 лет соответственно, было установлено, что курильщики имели более высокую активность заболевания и более низкое качество жизни по сравнению с некурящими. При этом пациенты, которые бросили курить в течение 1 года, имели меньшую активность заболевания. Более позднее прекращение курения не ассоциировалось с лучшим исходом. Связь между курением и повышенной активностью заболевания в течение 1 года наблюдения не зависела от наличия РФ и SE HLA-DRB1 и была более выраженной среди АЦЦП-негативных, чем среди АЦЦП-позитивных пациентов. Исходя из этого можно заключить, что механизмы, посредством которых курение ухудшает исходы при РА, отличаются от механизмов, ответственных за начало заболевания [40].

X. Liu и соавт. в рамках исследования здоровья медсестер в США (NHS, Nurses' Health Study) (1976–2014) и NHS II (1989–2015) оценивали риск развития РА в зависимости от статуса курения. Информация была получена путем проведения регулярных опросов. Среди 230 732 женщин было выявлено 1 528 случаев РА, 63,4% из которых были серопозитивными. По сравнению с теми, кто никогда не курил, курящие в настоящее время имели повышенный риск развития РА (ОР=1,47; 95% ДИ: 1,27–1,72). Риск развития РА снижался среди женщин, прекративших курение табака ( $p=0,009$ ). По сравнению с теми, кто недавно бросил курить ( $<5$  лет), у тех, кто бросил курить  $\geq 30$  лет назад, ОР=0,63 (95% ДИ: 0,44–0,90). Тем не менее, повышенный риск развития РА сохранялся даже через 30 лет после отказа от курения (ОР=1,25; 95% ДИ: 1,02–1,53). Эти результаты указывают на тот факт, что курение является сильным фактором риска развития серопозитивного РА, и демонстрируют, что отказ от курения снижает вероятность развития болезни в будущем [41].

M.L. Karlsson и соавт. [42] было проведено исследование, в котором оценивалось влияние индивидуально подобранного вмешательства по отказу от курения, проводимого в ревматологическом отделении поликлиники, на его статус у пациентов с РА. Мероприятия по прекращению курения проводились согласно разработанной специальной программе, которая состояла из индивидуальных консультаций по вопросам пользы/вреда курения и возможных методов борьбы с ним, включая фармакотерапию. Общение пациента со специалистом могло проходить как очно, так и по телефону. Всего в исследовании приняли участие 99 пациентов. Через 24 месяца 21% из них прекратили курить. Таким образом было показано, что программы по прекращению курения могут способствовать отказу от него у значительного числа пациентов с РА.

M.A. Gianfrancesco и соавт. исследовали связь между курением и исходами РА. Была изучена медицинская документация 282 пациентов с диагнозом РА в одной из клиник Сан-Франциско в период с 2013 по 2017 г. [43]. Курение ассоциировалось с более высокими клиническими показателями активности заболевания (числом болезненных и припухших суставов), однако никак не коррелировало с уровнем С-реактивного белка.

Для оценки последствий РА на фоне курения и отказа от него изучили когорту пациентов с РА в исследовании здоровья медсестер (NHS; 1976–2012). Среди 121 700 исследуемых женщин выявили 938 женщин с РА. В группу сравнения включена 8 951 женщина без РА. 40% пациентов с РА навсегда бросили курить в раннем периоде РА по сравнению с 36,1% в группе сравнения (ОШ=1,18; 95% ДИ: 0,88–1,58). В когорте пациенток с РА было зарегистрировано 313 (33,4%) летальных исходов, в группе сравнения – 2042 (22,8%). По сравнению с продолжающим курением устойчивое прекращение курения было связано с одинаковым снижением смертности как среди больных РА (ОР=0,58; 95% ДИ: 0,33–1,01), так и в группе сравнения (ОР=0,47; 95% ДИ: 0,39–0,58). Таким образом, было установлено, что прекращение курения в течение 4 лет после постановки диагноза РА способствовало снижению риска смерти, при этом аналогичный эффект наблюдался среди женщин, не болевших РА [44].

### **Заключение**

Проведенный анализ литературы показывает, что курение является важным средовым фактором, повышающим риск развития РА. При этом по данным разных исследований было установлено, что на формирование повышенного риска развития РА влияют и длительность, и интенсивность курения. Кроме того, курение является достоверным фактором риска развития серопозитивности по РА-специфическим ауто-АТ у здоровых людей. Изолированная серопозитивность по АЦЦП больше связана с предрасполагающим к РА генетическим фоном (HLA II типа), чем с курением. Также отмечается особая роль активации АНР-пути в патогенезе РА под влиянием сигаретного дыма, что приводит к рецидивам артрита и хронизации воспаления. Основным прикладным выводом текущего обзора заключается в том, что прекращение курения – либо самостоятельное, либо с помощью медицинских средств – способствует как снижению риска развития РА у здоровых людей, так и уменьшению активности заболевания у больных РА. При этом более ранний отказ от курения (в течение первых 5 лет от манифестации РА) сопровождается большей пользой для больных.

*Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № 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, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные вопросы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5): 4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: Achievements and unresolved issues. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000259
2. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):609-622. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: General characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-622 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
3. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):1 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
4. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200.
5. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205-1213. doi: 10.1002/art.1780301102
6. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291-296. doi: 10.1038/ng.1076
7. Okada Y, Kim K, Han B, Pillai NE, Ong RT, Saw WY, et al. Risk for ACPA-positive rheumatoid arthritis is driven by shared HLA amino acid polymorphisms in Asian and European populations. *Hum Mol Genet*. 2014;23(25):6916-6926. doi: 10.1093/hmg/ddu387
8. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al.; EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: Results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):835-841. doi: 10.1136/ard.62.9.835
9. Lee YH, Bae SC, Song GG. Gene-environmental interaction between smoking and shared epitope on the development of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(5):528-535. doi: 10.1111/1756-185X.12307
10. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):60-75. doi: 10.1038/nri.2016.124
11. Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, Gertel S, Watad A, Segel MJ, et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):354-574. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.001
12. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*. 1987;35(5):457-464. doi: 10.1016/0010-7824(87)90082-5
13. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(3):223-227. doi: 10.1136/ard.60.3.223
14. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(8):463-469. doi: 10.1136/ard.56.8.463
15. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R61. doi: 10.1186/ar4498
16. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(4):415-423. doi: 10.1007/s10654-018-0360-5
17. Li MD, Burmeister M. New insights into the genetics of addiction. *Nat Rev Genet*. 2009;10(4):225-231. doi: 10.1038/nrg2536
18. Xu K, Li B, McGinnis KA, Vickers-Smith R, Dao C, Sun N, et al.; VA Million Veteran Program. Genome-wide association study of smoking trajectory and meta-analysis of smoking status in 842,000 individuals. *Nat Commun*. 2020;11(1):5302. doi: 10.1038/s41467-020-18489-3
19. Wang J, Zhang B, Peng L, Wang J, Xu K, Xu P. The causal association between alcohol, smoking, coffee consumption, and the risk of arthritis: A meta-analysis of mendelian randomization studies. *Nutrients*. 2023;15(23):5009. doi: 10.3390/nu15235009
20. Zhang X, Zhang Y, Yang Y, Zhi K, Chen Y, Zhao J, et al. Association between passive smoking and the risk of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(3):663-672. doi: 10.1007/s10067-022-06433-3
21. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin HJ, Boutron-Ruault MC, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1154-1162. doi: 10.1093/rheumatology/key219
22. Sánchez-Campamà J, Nagra NS, Pineda-Moncusi M, Prats-Urbe A, Prieto-Alhambra D. The association between smoking and the development of rheumatoid arthritis: A population-based case-control study. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(10):566-569. doi: 10.1016/j.reuma.2020.08.006
23. Kim HJ, Swan H, Kazmi SZ, Hong G, Kim YS, Choi S, et al. Familial risk of seropositive rheumatoid arthritis and interaction with smoking: A population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(9):3006-3013. doi: 10.1093/rheumatology/kead048
24. Sparks JA, Karlson EW. The roles of cigarette smoking and the lung in the transitions between phases of preclinical rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(3):15. doi: 10.1007/s11926-016-0563-2
25. van Wesemael TJ, Ajeganova S, Humphreys J, Terao C, Muhammad A, Symmons DP, et al. Smoking is associated with the concurrent presence of multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis rather than with anti-citrullinated protein antibodies per se: A multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):285. doi: 10.1186/s13075-016-1177-9
26. Regueiro C, Rodriguez-Rodriguez L, Lopez-Mejias R, Nuño L, Triguero-Martinez A, Perez-Pampin E, et al. A predominant involvement of the triple seropositive patients and others with rheumatoid factor in the association of smoking with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2020;10(1):3355. doi: 10.1038/s41598-020-60305-x
27. Van Wesemael TJ, Ajeganova S., Humphreys J., et al. Smoking is associated with the concurrent presence of multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis rather than with anti-citrullinated protein antibodies per se: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 1;18:285. doi: 10.1186/s13075-016-1177-9.
28. Newkirk MM, Mitchell S, Procino M, Li Z, Cosio M, Mazur W, et al. Chronic smoke exposure induces rheumatoid factor and anti-heat shock protein 70 autoantibodies in susceptible mice and humans with lung disease. *Eur J Immunol*. 2012;42(4):1051-1061. doi: 10.1002/eji.201141856.
29. Ummarino D. Rheumatoid arthritis: Smoking influences autoimmunity to vimentin. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(11):624. doi: 10.1038/nrrheum.2016.160
30. Lee J, Luria A, Rhodes C, Raghu H, Lingampalli N, Sharpe O, et al. Nicotine drives neutrophil extracellular traps formation and accelerates collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):644-653. doi: 10.1093/rheumatology/kew449

31. Tang B, Liu Q, Ilar A, Wiebert P, Hägg S, Padyukov L, et al. Occupational inhalable agents constitute major risk factors for rheumatoid arthritis, particularly in the context of genetic pre-disposition and smoking. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):316-323. doi: 10.1136/ard-2022-223134
32. Bidkar M, Vassallo R, Luckey D, Smart M, Mouapi K, Taneja V. Cigarette smoke induces immune responses to vimentin in both, arthritis-susceptible and -resistant humanized mice. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162341. doi: 10.1371/journal.pone.0162341
33. Svärd A, Skogh T, Alfredsson L, Ilar A, Klareskog L. Associations with smoking and shared epitope differ between IgA- and IgG-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):2032-2037. doi: 10.1002/art.39170
34. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Ohmura K, Tanaka M, Ito H, et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1480-1487. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215463
35. Hedström AK, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L. Complex relationships of smoking, HLA-DRB1 genes, and serologic profiles in patients with early rheumatoid arthritis: Update from a Swedish population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1504-1511. doi: 10.1002/art.40852
36. Wasén C, Erlandsson MC, Bossios A, Ekerljung L, Malmhäll C, Töyrä Silfversvärd S, et al. Smoking is associated with low levels of soluble PD-L1 in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:1677. doi: 10.3389/fimmu.2018.01677
37. Su HH, Lin HT, Suen JL, Sheu CC, Yokoyama KK, Huang SK, et al. Aryl hydrocarbon receptor-ligand axis mediates pulmonary fibroblast migration and differentiation through increased arachidonic acid metabolism. *Toxicology*. 2016;370:116-126. doi: 10.1016/j.tox.2016.09.019
38. Cheng L, Qian L, Xu ZZ, Tan Y, Luo CY. Aromatic hydrocarbon receptor provides a link between smoking and rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):445-449.
39. Nakahama T, Kimura A, Nguyen NT, Chinen I, Hanieh H, Nohara K, et al. Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(34):14222-14227. doi: 10.1073/pnas.1111786108
40. Alfredsson L, Klareskog L, Hedström AK. Influence of smoking on disease activity and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: Results from a Swedish case-control study with longitudinal follow-up. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(6):1269-1277. doi: 10.1002/acr.25026
41. Liu X, Tedeschi SK, Barbaiya M, Leatherwood CL, Speyer CB, Lu B, et al. Impact and timing of smoking cessation on reducing risk of rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):914-924. doi: 10.1002/acr.23837
42. Karlsson ML, Hertzberg-Nyquist K, Saevarsdottir S, Lundberg IE, Demmelmaier I, Pettersson S, et al. Evaluation of an individually tailored smoking-cessation intervention for patients with rheumatoid arthritis in an outpatient clinic. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(6):591-600. doi: 10.1080/03009742.2023.2172903
43. Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboski S, van der Laan M, Graf J, Imboden J, et al. Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: A longitudinal study controlling for time-varying covariates. *J Rheumatol*. 2019;46(4):370-375. doi: 10.3899/jrheum.180262
44. Sparks JA, Chang SC, Nguyen UDT, Barbaiya M, Tedeschi SK, Lu B, et al. Smoking behavior changes in the early rheumatoid arthritis period and risk of mortality during thirty-six years of prospective followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):19-29. doi: 10.1002/acr.23269

**Зоткин Е.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

**Пожидаев Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7063-1834>

**Гордеев А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

# Эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли $\alpha$ и ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с рефрактерным течением артериита Такаясу

В.Е. Логина<sup>1</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, А.А. Ефимова<sup>1</sup>, Н.П. Власова<sup>2</sup>, К.В. Макарова<sup>1</sup>,  
П.И. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2  
<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

**Контакты:** Буланов Николай Михайлович, bulanov\_n\_m@staff.sechenov.ru  
**Contacts:** Nikolay Bulanov, bulanov\_n\_m@staff.sechenov.ru

**Поступила** 18.01.2024  
**Принята** 29.10.2024

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) и ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ-6) у пациентов с резистентным к стандартной иммуносупрессивной терапии артериитом Такаясу (АТ).

**Материал и методы.** В одноцентровое ретроспективное когортное исследование были включены 36 пациентов в возрасте от 20 до 57 лет с АТ, диагностированным в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (1990 и/или 2022 г.) и/или определением, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. Все пациенты получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в связи с резистентностью к терапии глюкокортикоидами (ГК) и стандартными иммуносупрессивными препаратами.

**Результаты.** В целом были проанализированы 54 случая применения иФНО- $\alpha$  ( $n=29$ ) и иИЛ-6 ( $n=25$ ). Медиана продолжительности терапии иФНО- $\alpha$  составила 14 [8; 32] месяцев, иИЛ-6 — 13 [7; 32] месяцев. Частота достижения ремиссии АТ при использовании препаратов двух групп была сопоставимой (79% и 84% соответственно;  $p=0,736$ ). Частота обострений после достижения ремиссии была несколько выше при лечении иФНО- $\alpha$ , хотя различие между группами не достигло статистической значимости (36% и 14% соответственно;  $p=0,291$ ). Медиана промежутка до развития рецидива для иФНО- $\alpha$  составила 15 [10; 22] недель, для иИЛ-6 — 22 [13; 31] недели ( $p=0,919$ ). ИФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 оказывали сопоставимое стероидосберегающее действие: медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон снизилась с 13 до 8 мг/сут. ( $p=0,009$ ) и с 15 до 8 мг/сут. ( $p=0,026$ ) соответственно. При оценке методом логистической регрессии ни один из параметров (возраст на момент начала терапии ГИБП, продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП, класс ГИБП) не был связан с достижением ремиссии АТ. Нежелательные явления на фоне терапии, преимущественно инфекции и аллергические реакции, были зарегистрированы у 22% пациентов, что потребовало прекращения терапии ГИБП в 13% случаев.

**Заключение.** Полученные данные подтвердили сопоставимую эффективность (частота ремиссии — около 80%) и приемлемый профиль безопасности иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 у пациентов с АТ, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии.

**Ключевые слова:** артериит Такаясу, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ингибиторы интерлейкина 6, ремиссия

**Для цитирования:** Логина ВЕ, Буланов НМ, Ефимова АА, Власова НП, Макарова КВ, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с рефрактерным течением артериита Такаясу. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):606–613.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TNF- $\alpha$ INHIBITORS AND IL-6 PATHWAY ANTAGONISTS FOR REFRACTORY TAKAYASU ARTERITIS

Varvara E. Logina<sup>1</sup>, Nikolay M. Bulanov<sup>1</sup>, Anna A. Efimova<sup>1</sup>, Natalia P. Vlasova<sup>2</sup>, Kira V. Makarova<sup>1</sup>, Pavel I. Novikov<sup>1</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1</sup>

Standard therapy for Takayasu arteritis (TA) usually comprises glucocorticoids in combination with cytotoxic agents. However, despite ongoing therapy disease activity remains high in some patients. In these cases, biological therapy is prescribed.

**The aim** — to evaluate the efficacy and safety of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (TNFi) and interleukin 6 (IL-6) pathway antagonists (anti-IL-6) therapy in TA patients refractory to conventional therapy.

**Subjects and methods.** In this single center retrospective cohort study, we included 36 female adult patients aged from 20 to 57 years (54 courses of biological therapy) with TA, diagnosed in accordance with the ACR classification criteria (1990 and/or 2022) and/or Chapel Hill Consensus Conference (2012) definition. All patients were on biologics due to resistance to corticosteroids and cytotoxic agents.

**Results.** A total of 54 courses of TNFi ( $n=29$ ) and anti-IL-6 ( $n=25$ ) inhibitors were analyzed. The median duration of biological therapy was 14 (9; 32) months, with a median duration of 14 (8; 32) months for TNFi and 13 (7; 32) months for anti-IL-6. The remission rate showed no significant difference between TNFi (79%) and anti-IL-6 (84%;  $p=0.736$ ) treatment groups. The incidence of relapses was higher with TNFi, although the difference between groups did not reach statistical significance (36% and 14%, respectively;  $p=0.291$ ). Relapse was established after 15 (10; 22) weeks for TNFi and after 22 (13; 31) weeks for anti-IL-6 ( $p=0.919$ ). TNFi and anti-IL-6 had a comparable steroid-sparing effect: the median dose of GC in terms of prednisolone decreased from 13 to 8 mg ( $p=0.009$ ), and from 15 to 8 mg ( $p=0.026$ ), respectively. Factors associated with achieving TA remission were assessed using a logistic regression model.

None of the parameters (age at the start of biological therapy, duration of disease before the start of biological therapy, class of biological therapy) were associated with achieving remission of TA. Adverse events (AEs) occurred in 22% of cases resulting in therapy discontinuation in 13% of patients.

**Conclusion.** Our study demonstrated the high effectiveness of TNFi and anti-IL-6 in patients with refractory to conventional immunosuppressive therapy TA: remission was achieved in 80% of cases, allowing for a reduction in glucocorticoid dosage. The safety profile of TNFi and anti-IL-6 was acceptable. However, AEs occurred slightly more frequently in the TNFi group.

**Key words:** Takayasu arteritis, tumor necrosis factor inhibitors, interleukin 6 inhibitors, remission induction

**For citation:** Logina VE, Bulanov NM, Efimova AA, Vlasova NP, Makarova KV, Novikov PI, Moiseev SV. Effectiveness and safety of TNF- $\alpha$  inhibitors and IL-6 pathway antagonists for refractory Takayasu arteritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2024;62(6):606–613 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-606-613

## Введение

Артериит Такаюсу (АТ) — системный васкулит, характеризующийся поражением преимущественно крупных сосудов (аорты и ее основных ветвей) и обычно развивающийся у женщин моложе 50 лет [1, 2]. Воспалительный процесс в артериях приводит к утолщению стенок, фиброзу и стенозу просвета сосудов. Клинически АТ может проявляться как признаками стеноза пораженных артерий (ослабление или отсутствие пульса, разница артериального давления на верхних конечностях, сосудистые шумы, перемежающаяся хромота в конечностях), так и системными симптомами (снижение массы тела, лихорадка, артралгии, узловатая эритема, слабость) [3]. Результатом недостаточно эффективной иммуносупрессивной терапии является прогрессирование АТ, которое приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, в том числе к инсульту, инфаркту миокарда, разрыву аневризмы.

Глюкокортикоиды (ГК) в высоких дозах остаются препаратами первой линии лечения АТ. Хотя в результате терапии ГК у большинства пациентов удается достичь ремиссии заболевания, после снижения дозы препарата более чем у половины из них развиваются обострения заболевания [4]. Кроме того, длительная терапия ГК приводит к развитию многочисленных нежелательных явлений (НЯ), таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, остеопороз, инфекции и др. [5]. В связи с этим Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) рекомендуют начинать лечение всех пациентов с АТ высокими дозами ГК в сочетании с иммуносупрессивными препаратами, в том числе для достижения стероидосберегающего эффекта. Как правило, в качестве дополнения к ГК используют метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил или лефлуномид. Применение циклофосфида ограничено в связи с высоким риском развития бесплодия у молодых пациенток с АТ [6]. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии не изучались в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ). До 40–50% пациентов с АТ нуждаются в выполнении реваскуляризации в связи с критическим стенозом или окклюзией артерий [7].

При АТ, резистентном к стандартной иммуносупрессивной терапии, применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), прежде всего ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) или ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ-6). ФНО- $\alpha$  играет важную роль в развитии гранулематозного воспаления, типичного для АТ. Более того, у пациентов с активным АТ был выявлен более высокий уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови по сравнению с пациентами с неактивным АТ [8]. В нескольких

когортных исследованиях сообщалось об успешном использовании различных иФНО- $\alpha$  у пациентов с АТ, однако в РКИ их эффективность не изучалась [9, 10].

ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, стимулирующий синтез белка острой фазы, продукцию нейтрофилов и активацию В- и Т-лимфоцитов. В нескольких исследованиях показано, что ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе АТ. У пациентов с АТ был обнаружен более высокий уровень ИЛ-6, чем у здоровых людей из контрольной группы, а при активном течении АТ концентрация ИЛ-6 была выше, чем у пациентов с низкой активностью заболевания [8]. Хотя эффективность тоцилизумаба у пациентов с АТ не была доказана в небольшом РКИ [11], она была продемонстрирована в ряде когортных исследований [12–16], а также у пациентов с гигантоклеточным артериитом [17].

Практические аспекты применения ГИБП для лечения пациентов с рефрактерным АТ в реальной клинической практике остаются не до конца разработанными.

**Целью** нашего исследования была оценка эффективности и безопасности длительного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  или ингибиторами интерлейкина 6 у пациентов с артериитом Такаюсу, рефрактерных к стандартному иммуносупрессивному лечению.

## Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включали взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с АТ, наблюдавшихся в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и получавших иФНО- $\alpha$  или иИЛ-6 в связи с неэффективностью и/или непереносимостью стандартной терапии ГК и иммуносупрессивными препаратами. При поступлении в стационар все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 19-23 от 26.10.2023).

Диагноз АТ устанавливали в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (1990 и/или 2022 г.) и/или определением, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [2, 18, 19]. Мы анализировали все случаи лечения ГИБП, которые у части больных могли применяться последовательно.

Инфликсимаб вводили внутривенно в дозе 3–5 мг/кг (200–300 мг) каждые 4–8 недель; адалимумаб применяли подкожно в стандартной дозе 40 мг каждые 2 недели; индукционный курс цертолизумаба пэгзола состоял из трех последовательных подкожных введений препарата по 400 мг каждые 2 недели, затем следовала длительная терапия препаратом в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели;

этанерцепт применяли подкожно в дозе 25 мг в неделю; голимумаб вводили подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 4 недели; внутривенные инфузии тоцилизумаба проводили в дозе 8 мг/кг (400–744 мг) каждые 4 недели либо применяли в подкожной форме в дозе 162 мг еженедельно; левилимаб вводили подкожно в дозе 162 мг 1–2 раза в неделю; олокизумаб применяли в дозе 65 мг 1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели в подкожной форме.

Оценка лабораторных и инструментальных параметров пациентов происходила с периодичностью, определяемой лечащим врачом, как правило, ежемесячно в течение первых 6 месяцев лечения ГИБП, затем 1 раз в 3 месяца. В качестве критериев эффективности определяли частоту достижения ремиссии, рецидивов АТ и стероид-сберегающее действие. Активность заболевания оценивали с использованием критериев Национального института здравоохранения (NIH, National Institute of Health) США [20]: 1) общие признаки воспаления (лихорадка, боль в суставах и др.); 2) повышение уровня острофазовых маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) и др.) при отсутствии инфекций или злокачественных новообразований; 3) развитие клинически значимой сосудистой недостаточности (низкий или отсутствующий пульс на конечностях, асимметричное артериальное давление и т. д.); 4) новые артериальные поражения (например, стенозы или дилатации) по данным визуализирующих методов диагностики. Для оценки патологических изменений сосудов использовались следующие визуализирующие методы: ультразвуковое дуплексное сканирование артерий, компьютерная томографическая ангиография артерий. Исследование проводилось в реальной практике, поэтому выбор метода диктовался его доступностью. Критериями достижения ремиссии АТ считали исчезновение клинических и лабораторных (прежде всего нормализация содержания СРБ) признаков воспаления при отсутствии прогрессирования поражения артерий по данным визуализирующих методов. Рецидивом считали повышение уровня воспалительных маркеров (СРБ, СОЭ) после периода ремиссии или появление новых патологических изменений, связанных с АТ. Стероид-сберегающее действие оценивали по степени снижения дозы ГК (в пересчете на преднизолон) в период терапии ГИБП.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SPSS23 (IBM Corp., США). Нормальность распределения количественных данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Все переменные представлены как среднее  $\pm$  среднееквадратическое отклонение или медиана [интерквартильный размах] для непрерывных переменных в зависимости от типа распределения и в виде абсолютных чисел и частот для категориальных переменных. Качественные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера, количественные – с помощью критерия Манна-Уитни для независимых групп и критерия Вилкоксона для зависимых групп. Для оценки связи между факторами и наступлением ремиссии мы использовали логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Клинико-демографическая характеристика пациентов.** С 2005 по 2023 г. мы наблюдали 153 пациента с АТ. Среди них были отобраны 36 пациенток (все женщины

европеоидной расы, медиана возраста на момент установления диагноза – 27 [20; 32] лет), которым назначали иФНО- $\alpha$  или иИЛ-6 в связи с неэффективностью ГК в сочетании со стандартными иммуносупрессивными препаратами. У большинства пациенток был выявлен АТ V типа. Медиана продолжительности заболевания составила 33 [24; 37] месяца. Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 20 (56%) пациенток, гиперхолестеринемия – у 18 (50%). У одной пациентки с АТ был диагностирован серонегативный спондилоартрит. Все пациентки до назначения ГИБП принимали ГК в сочетании с цитостатиками.

**Характеристика терапии генно-инженерными биологическими препаратами.** За все время наблюдения 25 пациенток получали иФНО- $\alpha$ , 18 – иИЛ-6, 7 – как иФНО- $\alpha$ , так и иИЛ-6 в разные периоды времени. Показаниями к назначению ГИБП были недостаточный ответ на стандартную терапию (86%), НЯ (55%) и/или стероидозависимость (69%). На момент начала терапии ГИБП в 47 (87%) случаях в схему терапии были включены иммуносупрессивные препараты в дополнение к ГК.

Всего у 36 пациентов с АТ проведено 54 курса лечения ГИБП (каждый курс лечения новым препаратом анализировали как отдельный случай). В 29 случаях применяли иФНО- $\alpha$ , включая цертолизумаб пэгол ( $n=18$  – 62%), инфликсимаб ( $n=8$  – 28%), адалимумаб ( $n=1$  – 3%), этанерцепт ( $n=1$  – 3%), голимумаб ( $n=1$  – 3%), в 25 – иИЛ-6, включая тоцилизумаб ( $n=16$  – 64%), олокизумаб ( $n=6$  – 24%), левилимаб ( $n=3$  – 12%). В большинстве случаев ( $n=24$  – 67%) лечение ГИБП начинали с иФНО- $\alpha$ . Тип ГИБП, используемого для лечения, выбирал лечащий врач. Медиана продолжительности терапии иФНО- $\alpha$  составила 14 [8; 32] месяцев, иИЛ-6 – 13 [7; 32] месяцев. Группы пациенток, получавших иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6, были сопоставимыми по возрасту, степени активности заболевания по шкале NIH, длительности болезни до начала лечения ГИБП и сопутствующей иммуносупрессивной терапии (табл. 1).

**Эффективность терапии ГИБП.** В результате лечения иФНО- $\alpha$  или иИЛ-6 ремиссия была достигнута в 22 (79%) и 21 (84%) случае соответственно ( $p=0,736$ ). При этом медиана счета по шкале NIH в двух группах снизилась с 3 [2; 3] до 1 [0; 2] ( $p=0,003$ ) и с 3 [2; 3] до 1 [0; 1] ( $p<0,001$ ) соответственно (табл. 2).

При сравнении профиля пациентов, ответивших и не ответивших на терапию ГИБП, различий выявлено не было (табл. 3).

При лечении иФНО- $\alpha$  развитие рецидива наблюдали несколько чаще – в 8 (36%) случаях, тогда как при использовании иИЛ-6 – в 3 (14%); эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,291$ ). Медиана промежутка до развития рецидива в двух группах составила 15 [10; 22] и 22 [13; 31] недели соответственно ( $p=0,919$ ). У большинства пациентов рецидив произошел при попытке снижения дозы ГК и/или цитостатика.

Препараты обеих групп оказывали стероидосберегающее действие. При лечении иФНО- $\alpha$  медиана дозы ГК снизилась с 13 [9; 16] до 8 [5; 11] мг/сут. ( $p=0,009$ ), а при использовании иИЛ-6 – с 15 [5; 20] до 8 [5; 10] мг/сут. ( $p=0,026$ ). На фоне применения иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 доза ГК составляла 7,5 мг/сут. и менее в пересчете на преднизолон в 15 (58%) и 10 (52%) случаях соответственно.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с артериитом Такаясу

| Параметры                                                                              | Ингибиторы ФНО- $\alpha$ (n=29) | Ингибиторы ИЛ-6 (n=25) | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------|
| Возраст на момент начала ГИБП (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]                        | 31 [22; 36]                     | 33 [26; 43]            | 0,145 |
| Женщины, n (%)                                                                         | 29 (100)                        | 25 (100)               | 1,000 |
| Тип АТ, n (%)                                                                          |                                 |                        | 0,162 |
| 1-й тип                                                                                | 5 (17)                          | 3 (12)                 | 0,711 |
| 2-й тип                                                                                | 3 (10)                          | –                      | –     |
| 3-й тип                                                                                | 1 (4)                           | –                      | –     |
| 4-й тип                                                                                | –                               | –                      | –     |
| 5-й тип                                                                                | 20 (69)                         | 22 (88)                | 0,113 |
| Артериальная гипертензия, n (%)                                                        | 15 (52)                         | 15 (60)                | 0,417 |
| Гиперлипидемия, n (%)                                                                  | 13 (45)                         | 17 (68)                | 0,057 |
| Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 3 [2; 7]                        | 4 [1; 8]               | 0,113 |
| Значение по шкале NIH до начала терапии ГИБП, Ме [25-й; 75-й перцентили]               | 3 [2; 3]                        | 3 [2; 3]               | 0,987 |
| Лечение цитостатиками, n (%)                                                           | 25 (86)                         | 22 (88)                | 0,847 |
| метотрексат                                                                            | 19 (66)                         | 14 (56)                | 0,741 |
| азатиоприн                                                                             | –                               | 2 (8)                  | –     |
| микофенолата мофетил                                                                   | 2 (7)                           | 2 (8)                  | 0,906 |
| лефлуномид                                                                             | 2 (7)                           | 3 (12)                 | 0,658 |
| гидроксихлорохин                                                                       | 2 (7)                           | 1 (4)                  | 0,621 |
| Лечение ГК на момент начала терапии ГИБП, n (%)                                        | 28 (97)                         | 25 (100)               | 1,000 |
| Количество переключений на другой ГИБП, n (%)                                          | 10 (34)                         | 8 (32)                 | 0,847 |

**Примечание:** ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; АТ – артериит Такаясу; NIH – Национальный институт здоровья США (National Institute of Health); ГК – глюкокортикоиды

Таблица 2. Сравнение характеристик пациентов до начала терапии генно-инженерными биологическими препаратами и в конце наблюдения

| Параметры                                                     | Ингибиторы ФНО- $\alpha$ : 29 случаев применения препарата (n=25) |                                                                        |       | p | Ингибиторы ИЛ-6: 25 случаев применения препарата (n=18) |                                                                        |        | p |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------|---|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------|---|
|                                                               | До начала терапии ГИБП                                            | На момент последнего обследования/ На момент окончания применения ГИБП |       |   | До начала терапии ГИБП                                  | На момент последнего обследования/ На момент окончания применения ГИБП |        |   |
| Счет по шкале NIH, Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 3 [2; 3]                                                          | 1 [0; 2]                                                               | 0,003 |   | 3 [2; 3]                                                | 0 [0; 1]                                                               | <0,001 |   |
| Счет по шкале NIH $\geq 2$ , n/N (%)                          | 22/26 (85)                                                        | 7/22 (32)                                                              | 0,005 |   | 18/22 (82)                                              | 0/19 (0)                                                               | <0,001 |   |
| Счет по шкале NIH <2 и доза преднизолона <10 мг/сут., n/N (%) | 1/27 (4)                                                          | 9/22 (40)                                                              | 0,013 |   | 3/23 (13)                                               | 12/21 (57)                                                             | 0,004  |   |
| Доза преднизолона (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]       | 13 [9; 16]                                                        | 8 [5; 11]                                                              | 0,009 |   | 15 [5; 20]                                              | 8 [5; 10]                                                              | 0,026  |   |

**Примечание:** ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; NIH – Национальный институт здоровья США (National Institute of Health)

Таблица 3. Сравнение характеристик пациентов, не достигших ремиссии в результате терапии генно-инженерными биологическими препаратами, с пациентами, которым удалось достичь ремиссии

| Параметры                                                                              | Пациенты, не достигшие ремиссии: 11 случаев применения препарата | Пациенты, достигшие ремиссии: 43 случая применения препарата | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------|
| Возраст на момент начала терапии ГИБП (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]                | 36 [30; 39]                                                      | 32 [23; 37]                                                  | 0,225 |
| Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 4 [2; 9]                                                         | 3 [2; 6]                                                     | 0,472 |
| Счет по шкале NIH на момент начала терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 2 [1; 3]                                                         | 3 [2; 3]                                                     | 0,176 |
| Доза ГК на момент начала терапии ГИБП (мг/сут), Ме [25-й; 75-й перцентили]             | 13 [10; 16]                                                      | 15 [5; 20]                                                   | 0,833 |
| Сопутствующая терапия цитостатиками, n/N (%)                                           | 9/11 (82)                                                        | 38/43 (88)                                                   | 0,621 |

**Примечание:** ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; NIH – Национальный институт здоровья США (National Institute of Health)

На момент последнего обследования лечение иФНО- $\alpha$  продолжали 14 (48%), иИЛ-6 – 11 (44%) больных. Основными причинами отмены иФНО- $\alpha$  были НЯ ( $n=6$ ), неэффективность ( $n=3$ ) и устойчивая ремиссия заболевания ( $n=2$ ), а основными причинами прекращения терапии иИЛ-6 – недоступность препаратов ( $n=9$ ), неэффективность ( $n=3$ ), НЯ ( $n=1$ ) и стойкая ремиссия

( $n=1$ ). В течение периода наблюдения произошло 18 переключений ГИБП (рис. 1). При этом переключения между классами ГИБП мы наблюдали в 7 случаях, в 6 из них иФНО- $\alpha$  был заменен на иИЛ-6 и в 1 случае выполнено переключение с иИЛ-6 на иФНО- $\alpha$ . Основными причинами переключения между классами стали НЯ ( $n=3$ ), недоступность препарата ( $n=1$ ), неэффективность терапии ( $n=3$ ).

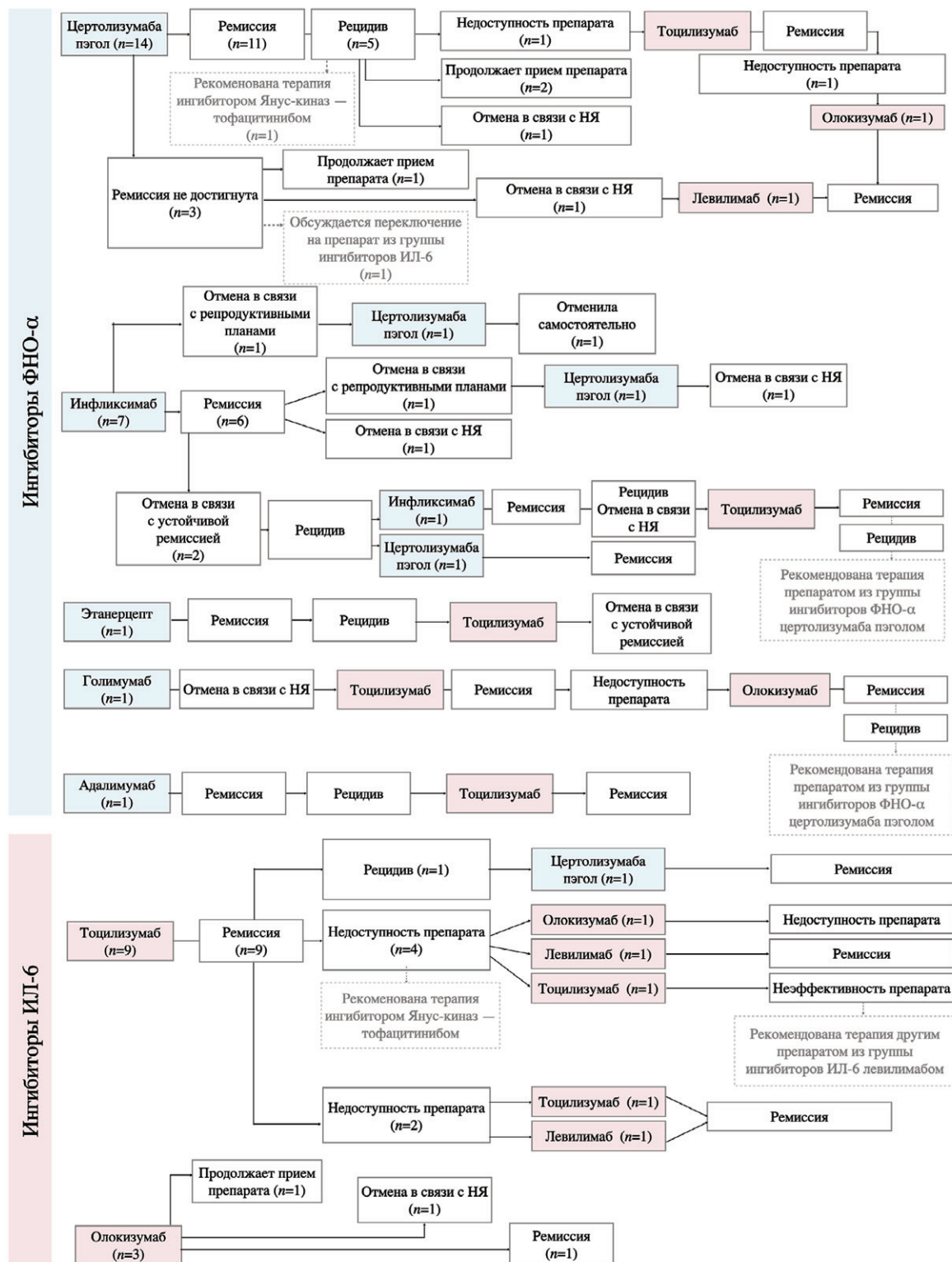


Рис. 1. Схема терапии генно-инженерными биологическими препаратами у 36 пациентов с рефрактерным артериитом Такаясу: НЯ – нежелательные явления; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

**Таблица 4.** Безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с артериитом Такаясу,  $n$  (%)

| Параметры                             | Ингибиторы ФНО- $\alpha$ | Ингибиторы ИЛ-6 |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| Нежелательные явления                 | 9 (31%)                  | 3 (12%)         |
| Инфекции                              | 6 (21%)                  | 1 (4%)          |
| Рецидивирующая герпетическая инфекция | 4 (14%)                  | –               |
| Пневмонии                             | 2 (7%)                   | –               |
| Отрубевидный лишай                    | –                        | 1 (4%)          |
| Афтозный стоматит                     | –                        | 1 (4%)          |
| Аллергические реакции                 | 1 (3%)                   | –               |
| Неспецифические реакции               | 2 (7%)                   | 1 (4%)          |

**Примечание:** ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ИЛ-6 – интерлейкин 6

#### Безопасность терапии генно-инженерными биологическими препаратами

НЯ, в основном инфекции и аллергические реакции, были зарегистрированы у 22% пациентов, что привело к прекращению терапии в 13% случаев (табл. 4).

#### Факторы, ассоциированные с ремиссией при назначении генно-инженерными биологическими препаратами

При использовании однофакторной логистической регрессии ни один из параметров (возраст на момент начала терапии ГИБП, продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП, доза ГК на момент начала терапии ГИБП, класс ГИБП) не был ассоциирован с достижением ремиссии АТ (табл. 5).

#### Обсуждение

Наше исследование демонстрирует высокую эффективность иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 у пациентов с АТ, рефрактерных к стандартной терапии. Частота достижения ремиссии составляла около 80% и статистически значимо не различалась при лечении иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее опубликованных международных исследований. В метаанализе 6 контролируемых исследований было показано, что препараты двух групп обладали сопоставимой эффективностью у пациентов с АТ [21]. В частности, в крупном многоцентровом исследовании с участием 209 пациентов с АТ ( $n=291$ ) эффективность терапии иФНО- $\alpha$  и тоцилизумабом статистически значимо не различалась [22]. Сходные результаты были получены еще в нескольких исследованиях [12, 23]. Опубликован ряд отечественных работ, касающихся эффективности терапии ГИБП у пациентов с рефрактерным АТ, в частности описаны случаи успешного применения иИЛ-6 тоцилизумаба [24, 25]. В одном наблюдении терапия тоцилизумабом помогла достичь полной отмены ГК и метотрексата и сохранить длительную клинико-лабораторную ремиссию заболевания (89 недель). В двух других случаях оценка эффективности препарата была затруднена, общий эффект терапии был признан положительным, но недостаточным [24, 25]. Данные нашего исследования не противоречат полученным ранее результатам. Терапия тоцилизумабом в качестве первого препарата из группы ГИБП у 9 пациентов позволила добиться клинико-лабораторной ремиссии. При переключении на тоцилизумаб

**Таблица 5.** Анализ связи некоторых факторов с ремиссией у пациентов с артериитом Такаясу, получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами

| Параметры                                                           | ОШ (95% ДИ)         | $p$   |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|
| Возраст на момент начала терапии ГИБП                               | 0,990 (0,903–1,040) | 0,347 |
| Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП                | 0,911 (0,787–1,050) | 0,207 |
| Доза ГК на момент начала терапии ГИБП                               | 0,987 (0,904–1,080) | 0,778 |
| Доза ГК $\geq 20$ мг на момент начала терапии ГИБП                  | 1,430 (0,248–8,290) | 0,687 |
| Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$ против лечения ингибиторами ИЛ-6 | 0,599 (0,153–2,350) | 0,462 |

**Примечание:** ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

после неуспешного лечения иФНО- $\alpha$  во всех 5 случаях также удалось достичь ответа на терапию, хотя у одной пациентки в последующем развился рецидив. В другом отечественном исследовании представлен опыт применения цертолизумаба пэггола у 6 пациенток с АТ, 3 из которых ранее получали инфликсимаб с недостаточным эффектом. В результате терапии все пациентки достигли полной ремиссии [10]. В настоящем исследовании цертолизумаб пэггол был использован в 18 случаях, ответ на лечение был достигнут в 13 из них. Однако мы зарегистрировали большую частоту рецидивов заболевания после периода ремиссии. Медиана промежутка до возникновения рецидива заболевания составила 25 [19; 50] недель с начала введения препарата.

В опубликованных работах были выделены независимые факторы, связанные с достижением полного ответа на лечение. В одном исследовании при использовании однофакторной логистической регрессии возраст на момент назначения ГИБП  $>30$  лет, курение, отсроченное начало терапии ГИБП, симптомы, связанные с ишемией, значение счета по шкале NIN  $\geq 3$ , уровень СРБ на момент начала заболевания  $>20$  мг/л, начальная доза преднизолона  $\geq 20$  мг/сут. были статистически значимо связаны с полным ответом у пациентов, получавших иФНО- $\alpha$  и тоцилизумаб. В многофакторной модели значимая ассоциация с полным ответом была подтверждена для возраста на момент начала заболевания (отношение шансов (ОШ) – 2,09; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,09–3,99), в то время как симптомы, связанные с ишемией (ОШ=0,26; 95% ДИ: 0,10–0,65), и исходный уровень преднизолона  $\geq 20$  мг/сут. оказались отрицательно связаны с достижением полного ответа [22]. В другом исследовании с лучшим ответом на терапию ГИБП были связаны более низкий уровень СРБ в начале лечения и менее интенсивное использование синтетических иммуносупрессивных препаратов перед началом терапии ГИБП [12]. Однако в проанализированной нами когорте пациентов факторов, статистически значимо ассоциированных с ремиссией, у пациентов с АТ, получающих ГИБП, установить не удалось.

Высокая частота обострений после отмены ГИБП оправдывает их длительное применение. В работе E.S. Kolloy и соавт. [26] у всех 3 пациентов, прекративших лечение этанерцептом, и у 8 из 9 пациентов после отмены инфликсимаба развился рецидив заболевания. Двое из этих 9 пациентов возобновили прием инфликсимаба и снова достигли ремиссии. В другом исследовании 2 из 20 пациентов, получавших

иФНО- $\alpha$ , прекратили прием препарата после периода ремиссии. У обоих наблюдалось обострение заболевания, развившееся через 5 и 11 месяцев. После возобновления терапии иФНО- $\alpha$  пациентам вновь удалось достичь ремиссии [9]. В нашем исследовании у двух пациенток, получавших иФНО- $\alpha$ , и у одной больной, получавшей иИЛ-6, препараты были отменены в связи с достижением ремиссии заболевания. Во всех трех случаях после прекращения терапии возник рецидив заболевания. Две пациентки возобновили лечение ГИБП, в результате чего вновь достигли стойкой ремиссии. D. Prieto-Reña и соавт. [27] проанализировали течение заболевания у 54 пациентов с рефрактерным АТ, получавших тоцилизумаб. Ни у одного из 6 пациентов, прекративших терапию из-за стойкой ремиссии, не возникло рецидива после отмены тоцилизумаба. Медиана продолжительности применения тоцилизумаба составила 57,0 [52,0; 76,5] месяцев, ремиссия сохранялась до конца периода исследования, медиана длительности ремиссии до конца наблюдения – 37,5 [24,0; 63,5] месяцев. Эти различия могут быть связаны с меньшей продолжительностью терапии ГИБП у пациентов нашей когорты.

В разных исследованиях частота рецидивов во время лечения ГИБП варьировала от 9 до 37% [28–30]. Наши результаты сопоставимы с данными литературы, для всей выборки частота обострений составила 26%. Частота обострений после достижения ремиссии была несколько выше при лечении иФНО- $\alpha$ , хотя различия между группами не достигали статистической значимости (36% и 14% соответственно;  $p=0,291$ ).

Частота возникновения НЯ у наших пациентов составила 22%, в 13% случаев потребовалось прерывание терапии в связи с их развитием. Аналогичная частота развития НЯ была зарегистрирована в обзоре литературы, где обобщаются данные по 84 пациентам с АТ, получавшим иФНО- $\alpha$ . В этой группе НЯ в основном были представлены инфекциями и реакциями гиперчувствительности в ответ на введение препарата [31]. Основными НЯ, по данным нашего исследования, также были инфекции (рецидивирующая герпетическая инфекция, пневмонии) и аллерги-

ческие реакции на препараты. По данным литературы, частота возникновения НЯ была сходна в группах пациентов, получавших иИЛ-6 и иФНО- $\alpha$  [22, 23]. В нашей работе НЯ чаще развивались у пациентов, получавших иФНО- $\alpha$ .

Основными ограничениями настоящего исследования были ретроспективный дизайн и небольшое количество наблюдений, связанное с редкостью заболевания. Общепринятые критерии оценки эффективности лечения АТ отсутствуют. Мы оценивали динамику клинических и лабораторных показателей, а также учитывали изменения степени стеноза пораженных артерий и развитие новых стенозов. Следует учитывать, что оценка прогрессирующего поражения артерий в ретроспективном исследовании представляет сложности, так как исследования проводятся разными специалистами и на разном оборудовании (или с использованием разных методов). Необходимы РКИ для подтверждения эффективности и безопасности иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6.

### Заключение

В нашем исследовании продемонстрирована высокая эффективность иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 у пациентов с рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии АТ: ремиссии удалось достичь в 80% случаев, стало возможным снижение дозы ГК. Профиль безопасности ФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 был приемлемым. В группе пациентов, получавших иФНО- $\alpha$ , НЯ развивались несколько чаще.

### 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

- Boiardi L, Galli E, Macchioni P, Muratore F, Klinowski G, Hunter GG, et al. Takayasu arteritis and large-vessel giant cell arteritis in Italian population. Comprehensive analysis from a single institutional cohort of 184 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;59:152173. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152173
- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603–606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Мухин НА, Смитиенко ИО, Новиков ПИ, Семенкова ЕН, Моисеев СВ. Артериит Такаюсу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(3):55–61. [Mukhin NA, Smitienko IO, Novikov PI, Semenкова EN, Moiseev SV. Clinical manifestations and outcomes of Takayasu arteritis in the cohort study in 128 patients. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;23(3):55–61 (In Russ.)].
- Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1349–1365. doi: 10.1002/art.41774
- Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, et al.; French Takayasu Network. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: A multicenter study of 318 patients. *Circulation*. 2017;136(12):1114–1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgeit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
- Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: What is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(4):777–786. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.014
- Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(5):545–548. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
- Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: Experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1079–1083. doi: 10.1002/acr.21636
- Новиков ПИ, Смитиенко ИО, Соколова МВ, Моисеев СВ. Цертолизумаб пэгол в лечении артериита Такаюсу: первый опыт и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):333–338. [Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova MV,

- Moiseev SV. Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis: The first experience and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):333-338 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-333-338
11. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: Final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2427-2434. doi: 10.1093/rheumatology/kez630
  12. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al.; French Takayasu Network. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: Multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation*. 2015;132(18):1693-1700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
  13. Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, Echeverri AF, Mejía M, Bonilla-Abadía F, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(3):125-129. doi: 10.1097/RHU.0000000000000098
  14. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Yoshida A, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with Takayasu arteritis in Japan: The ACTEM-RA® (ACT)-Bridge study. *Mod Rheumatol*. 2023;33(5):998-1006. doi: 10.1093/mr/roac099
  15. Liao H, Du J, Li T, Pan L. Tocilizumab for faster and safer remission of Takayasu's arteritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221131715. doi: 10.1177/20406223221131715
  16. Mekinian A, Biard L, Lorenzo D, Novikov PI, Salvarani C, Espitia O, et al.; French Takayasu network. Intravenous versus subcutaneous tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicentre retrospective study. *RMD Open*. 2023;9(2):e002830. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002830
  17. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Moriano C, Romero-Yuste S, et al.; Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Tocilizumab in refractory giant cell arteritis. Monotherapy versus combined therapy with conventional immunosuppressive drugs. Observational multicenter study of 134 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):387-394. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.01.006
  18. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1129-1134. doi: 10.1002/art.1780330811
  19. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(12):1872-1880. doi: 10.1002/art.42324
  20. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919-929. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
  21. Misra DP, Singh K, Rathore U, Patro P, Tomelleri A, Campochiaro C, et al. The effectiveness of tocilizumab and its comparison with tumor necrosis factor alpha inhibitors for Takayasu Arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(3):103275. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103275
  22. Mekinian A, Biard L, Dagna L, Novikov P, Salvarani C, Espitia O, et al.; French Takayasu network. Efficacy and safety of TNF- $\alpha$  antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicentre retrospective study of 209 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1376-1384. doi: 10.1093/rheumatology/keab635
  23. Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Bayındır Ö, Yazici A, Ince B, Kalkan K, et al. Biologic treatments in Takayasu's arteritis: A comparative study of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(6):1224-1229. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.09.010
  24. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):536-548. [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
  25. Койлубаева ГМ, Сарыбаев АШ, Болотбекова АМ, Дубинина ТВ, Насонов ЕЛ, Джуженова ФС, и др. Стойкий эффект тоцилизумаба при рефрактерном артериите Такаясу (клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):242-248. [Koilubaeva GM, Sarybaev AS, Bolotbekova AM, Dubinina TV, Nasonov EL, Dzhuzenova FS, et al. Persistent effect of tocilizumab in refractory Takayasu's arteritis (clinical observation). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2): 242-248 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-242-248
  26. Kolloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1567-1569. doi: 10.1136/ard.2008.093260
  27. Prieto-Peña D, Bernabeu P, Vela P, Narváez J, Fernández-López JC, Freire-González M, et al. Tocilizumab in refractory Caucasian Takayasu's arteritis: A multicenter study of 54 patients and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211020917
  28. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: An update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):7-15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000004
  29. Decker P, Olivier P, Risse J, Zuily S, Wahl D. Tocilizumab and refractory Takayasu disease: Four case reports and systematic review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(4):353-360. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.026
  30. Kang L, Liu Y, Luo Z, Zhou Y, Chen B, Yin G, et al. Systematic review and meta-analysis of the current literature on tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis. *Front Immunol*. 2023;14:1084558. doi: 10.3389/fimmu.2023.1084558
  31. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):678-684. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.025

Логина В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6905-6160>  
 Буланов Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>  
 Ефимова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4760-0791>  
 Власова Н.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6211-7173>  
 Макарова К.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6749-7087>  
 Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>  
 Моисеев С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

# Расстройства тревожно-депрессивного спектра у пациенток с акушерским антифосфолипидным синдромом

А.Б. Борисова<sup>1</sup>, Д.Ю. Вельтищев<sup>1,2</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1</sup>, Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>

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

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1  
<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Борисова Анастасия Борисовна, [desolatorius@yandex.ru](mailto:desolatorius@yandex.ru)  
**Contacts:** Anastasia Borisova, [desolatorius@yandex.ru](mailto:desolatorius@yandex.ru)

**Поступила** 15.07.2024  
**Принята** 29.10.2024

**Цель исследования** — определить частоту и особенности расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у пациенток с акушерским антифосфолипидным синдромом (АФС).

**Материал и методы.** Исследование является проспективно-ретроспективным. Данные об акушерской патологии были получены из медицинских документов и со слов пациенток. Стрессовые факторы оценивались при включении в исследование. Диагностику РТДС проводилась психиатром согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра. В исследование включена 61 женщина с диагнозом АФС, соответствующим международным критериям 2006 г., имевшая беременность в анамнезе. У 30 (49,2%) из них была потеря беременности (ПБ). Системная красная волчанка (СКВ) диагностирована у 29 (47,5%) женщин. Средний возраст пациенток на момент включения в исследование составил 40,9±11,0 лет: 41,2±7,7 года у больных с ПБ и 40,7±12,8 года у больных без ПБ.

**Результаты.** РТДС выявлены у большинства женщин с АФС ( $n=53$  — 86,9%). Данные психические расстройства развивались у большинства пациенток до дебюта АФС ( $n=37$  — 69,8%). Умеренная и выраженная депрессия у больных с ПБ в большей степени ассоциировалась со стрессовыми событиями, не связанными с акушерским АФС (преимущественно с детскими и подростковыми психологическими травмами), а также несколько чаще выявлялась в случае наличия ПБ после 10-й недели гестации и более двух ПБ. Бездетность как стрессовый фактор на момент исследования была значима для 7 (38,9%) из 18 пациенток с ПБ, не имеющих детей.

Почти половина ( $n=14$  — 46,7%) из 30 пациенток с ПБ имели более двух прервавшихся беременностей (множественные ПБ). В группе больных с множественными ПБ статистически значимо чаще, чем среди пациенток с одной или двумя ПБ, выявлялось выраженное искажение логического мышления, при этом частота нарушений мышления по органическому типу, связанных с ишемическим поражением центральной нервной системы в рамках АФС, в сравниваемых группах не различалась.

**Заключение.** Частота депрессии у женщин с АФС не зависела от наличия в анамнезе ПБ. Множественные ПБ предрасполагали к более тяжелым вариантам депрессии. Определены психопатологические особенности РТДС у пациенток с множественными ПБ — более выраженные искажения логического мышления. Установлено, что бездетность является значимым стрессовым фактором не для всех пациенток.

**Для цитирования:** Борисова АБ, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра у пациенток с акушерским антифосфолипидным синдромом. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):614–621.

## ANXIETY-DEPRESSIVE SPECTRUM DISORDERS IN PATIENTS WITH OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Anastasia B. Borisova<sup>1</sup>, Dmitry Yu. Veltishchev<sup>1,2</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>1</sup>, Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,3</sup>

**The aim** — to determine the frequency and characteristics of anxiety-depressive spectrum disorders (ADSD) in patients with obstetric antiphospholipid syndrome (APS).

**Material and methods.** The study is prospective-retrospective. Data on obstetric pathology was obtained from medical documents and from conversation with a patient. Stress factors were assessed upon inclusion in the study. Diagnosis of ADSD was carried out by a psychiatrist, according to ICD-10. The study included 61 women with APS, established according to the international criteria of 2006, who had a history of pregnancy. 30 (49.2%) of 61 patients had pregnancy loss (PL). Systemic lupus erythematosus (SLE) was diagnosed in 29 (47.5%) women. The average age of patients at the time of inclusion in the study was 40.9±11.0 years: 41.2±7.77 years in patients with PL and 40.7±12.8 years in patients without PL.

**Results.** ADSD were identified in the majority of women with APS — 53 (86.9%) out of 61. These mental disorders developed in the majority of patients before the onset of APS (37 (69.8%) out of 53). Moderate and severe depression in patients with PL was more related to stressful events not associated with APS (mainly with childhood and adolescent psychological trauma), and was also more often detected in the presence of PL after the week 10 of gestation and more than two PL. Childlessness as a stress factor at the time of the study was significant for 7 (38.9%) out of 18 patients with PL who did not have children.

Almost half (14 (46.7%) out of 30) of patients with PL had more than two interrupted pregnancies (multiple PL).

In the group of patients with multiple PLs, significantly more often than in patients with one or two PLs, a pronounced distortion of logical thinking was detected, while the frequency of organic-type thinking disorders associated with ischemic damage to the central nervous system within the framework of APS did not differ in patients in the compared groups.

**Conclusion.** The incidence of depression in women with APS did not depend on a history of PL. Multiple PLs predisposed to more severe types of depression. The psychopathological features of ADSD in patients with multiple PLs were determined — more frequent pronounced distortions of logical thinking. It has been established that childlessness is not a significant stress factor for all patients.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, pregnancy loss, mental disorders, depression, cognitive impairment

**For citation:** Borisova AB, Veltishchev DYU, Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, Nasonov EL. Anxiety-depressive spectrum disorders in patients with obstetric antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):614–621 (In Russ.).

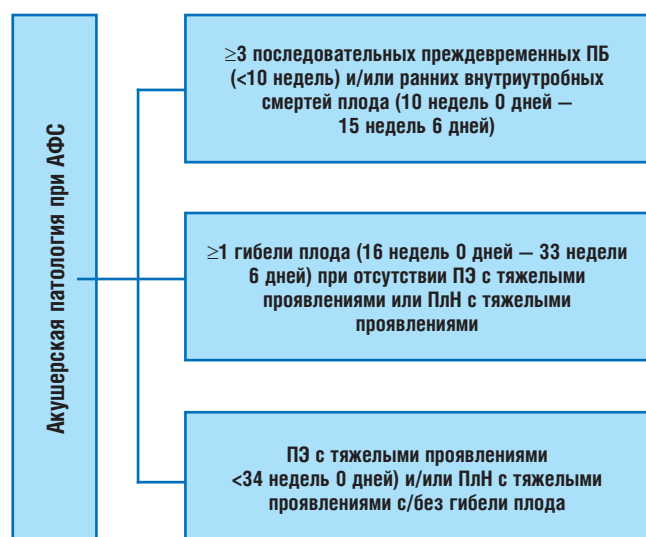
doi: 10.47360/1995-4484-2024-614-621

## Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это аутоиммунное заболевание, относящееся к приобретенным тромбофилиям. АФС характеризуется склонностью к рецидивирующим тромбозам (артериальным и/или венозным) и связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ), включая IgG/IgM антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I (анти- $\beta$ 2-ГП I). Акушерская патология, характеризующаяся эпизодами потери беременности (ПБ) в разные сроки гестации, наряду с тромбозами входит в число клинических проявлений АФС [1]. Согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2023 г. [2], акушерская патология включает один или более из признаков, указанных на рисунке 1.

В литературе данные о частоте психических расстройств (ПР) у больных АФС, а тем более о связи ПР с ПБ у женщин с АФС, крайне ограничены. Согласно предыдущему фрагменту нашего исследования [3], вне зависимости от наличия акушерской патологии частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у больных АФС достигает 84,1%. Кроме того, известно, что женщины с акушерским АФС (аАФС) имеют более высокий риск положительного результата скрининга ПР (относительный риск (ОР) — 1,57; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,262–1,953;  $p=0,0001$ ) и тревожных расстройств (ОР=1,64; 95% ДИ: 1,366–1,979;  $p<0,0001$ ), чем женщины без АФС [4]. Известно также, что в общей популяции женщины с ПБ имеют повышенный риск депрессии [5, 6].

Несмотря на высокий риск гестационных осложнений [7] пациентки с аАФС зачастую имеют множественные ПБ, то есть неоднократно принимают решение о повторной попытке выносить ребенка, часто заканчивающейся ПБ, несмотря на предупреждения врача.



**Рис. 1.** Акушерская патология при антифосфолипидном синдроме (АФС), согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций 2023 г.: ПБ — потеря беременности; ПЗ — преэклампсия; ПЛН — плацентарная недостаточность

Таким образом, ПБ у больных АФС является сложной трансдисциплинарной проблемой, ассоциирующейся не только с особенностями течения АФС и его курации, но, вероятно, обусловленной особенностями психической сферы некоторых женщин с АФС, в основе которых лежат частые сопутствующие РТДС, личностные и психотравмирующие факторы. Кроме того, настойчивое желание иметь детей, приводящее к повторным попыткам беременности, создает, помимо медицинской, этическую проблему. Данному феномену уделено крайне мало внимания, в связи с чем возникает необходимость настоящего исследования.

**Цель исследования** — определить частоту и особенности расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациенток с акушерским антифосфолипидным синдромом.

## Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 02 от 02.07.2020) и проведено в рамках фундаментальных научных исследований (№ государственной регистрации 1021062512064-0 РК 122040400027-8 и 1021051402790-6 РК 122040400024-7). Все пациентки при включении подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование является проспективно-ретроспективным. Данные об акушерской патологии получены из медицинских документов и со слов пациенток. Никто из пациенток на момент включения не имел беременность, не был кормящей матерью.

В исследование включена 61 женщина с АФС, имевшая беременность в анамнезе и согласившаяся на обследование у психиатра. Диагноз АФС верифицирован по критериям 2006 г. [8]. 30 (49,2%) пациенток имели ПБ. У 32 (52,5%) женщин АФС был первичным, у 29 (47,5%) — вторичным на фоне системной красной волчанки (СКВ). Средний возраст больных на момент включения в исследование составил  $40,9 \pm 11,0$  лет:  $41,2 \pm 7,7$  года — у больных с ПБ и  $40,7 \pm 12,8$  года — у больных без ПБ. Медиана количества месяцев после последней ПБ составила 156,0 [48,0–192,0]. У 4 (13,3%) из 30 пациенток с ПБ в анамнезе последняя ПБ была менее года назад.

У 15 из 30 (50%) пациенток с ПБ диагноз АФС был установлен позднее последней ПБ. В исследовании учитывались все ПБ вне зависимости от времени официального установления диагноза в связи с необходимостью оценки ПБ в первую очередь как стрессового фактора. 14 (46,7%) из 30 пациенток имели беременность, закончившуюся живорождением на фоне проводимой терапии АФС. Распределение сроков возникновения акушерской патологии в группе пациенток с ПБ было следующим: у 10 (33,3%) — до 10 недель гестации, у 10 (33,3%) — после 10 недель, у 10 (33,3%) эпизоды ПБ отмечались как до 10, так и после 10 недель гестации.

Диагностика РТДС проводилась психиатром, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [9] в ходе полуструктурированного интервью. Стрессовые факторы оценивались при включении в исследование. Проводилось комплексное клиничко-психопатологическое и экспериментально-психологическое обследование с оценкой предрасполагающих личностных и стрессовых факторов, особенностей

психопатологической структуры расстройств и их динамики. Использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [10], Опросник состояния здоровья пациента (PHQ-9, Patient's Health Questionnaire) [11], шкала восприятия стресса (PSS-10, Perceived Stress Scale-10) [12], проективные психологические методики [13, 14]. Для оценки когнитивных функций применялись методики оценки памяти (механической и ассоциативной), «5-й лишний» [14], «классификация» [15], Монреальская шкала оценки когнитивных функций [16]. Уровень интеллекта определяли в ходе полуструктурированного интервью и по методу Пиаже [17].

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение среднего по группе. При сравнении данных по группам применялся дисперсионный анализ, учитывались размеры групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с применением критерия Манна — Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия  $\chi^2$  (для таблиц сопряженности — в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Клиническую информативность факторов риска определяли

по уровню отношения шансов (ОШ; однофакторный логистический анализ).

## Результаты

Согласно МКБ-10, у 53 (86,9%) пациенток с АФС вне зависимости от наличия в анамнезе ПБ диагностированы РТДС. Существенных различий по частоте РТДС в целом между группами больных, имевших и не имевших ПБ, не выявлено. РТДС диагностированы у 28 (93,3%) из 30 пациенток с аАФС и у 25 (80,6%) из 31 без него (ОР=2,11; 95% ДИ: 0,39–11,4;  $p=0,14$ ). Не отмечено также различий по частоте отдельных вариантов РТДС (табл. 1). РТДС развивались у большинства больных до дебюта АФС (у 37 из 53 — 69,8%), включая 21 (84,0%) из 25 пациенток с РТДС без ПБ, и 16 (57,1%) из 28 с РТДС и ПБ (ОР=1,70; 95% ДИ: 0,43–6,67;  $p=0,14$ ).

В то же время, по данным скрининговых опросников, которые заполнили 54 (88,5%) женщины, больные без аАФС статистически значимо чаще имели депрессию (по HADS-D) и патологическую стрессовую напряженность (по PSS-10), чем пациентки с ПБ в анамнезе, что может свидетельствовать лишь о лучшей рефлексии группы больных без аАФС, но не о реальной частоте симптомов (табл. 2).

Примечательно, что на момент исследования так и не имели детей 18 из 30 пациенток с ПБ, среди них бездетность как стрессовый фактор была статистически значима для 7 (38,9%) из 18. Другие стрессоры встречались с одинаковой частотой у пациенток с наличием и отсутствием ПБ (табл. 3).

**Таблица 1.** Частота расстройств тревожно-депрессивного спектра по критериям МКБ-10 у женщин с антифосфолипидным синдромом

| Диагноз по МКБ-10                       | Всего ( $n=61$ ) |      | Есть ПБ ( $n=30$ ) |      | Нет ПБ ( $n=31$ ) |      | $p$ |
|-----------------------------------------|------------------|------|--------------------|------|-------------------|------|-----|
|                                         | $n$              | %    | $n$                | %    | $n$               | %    |     |
| Единичный депрессивный эпизод           | 3                | 4,92 | 2                  | 6,67 | 1                 | 3,22 | н/з |
| Биполярное аффективное расстройство     | 3                | 4,92 | 2                  | 6,67 | 1                 | 3,22 | н/з |
| Рекуррентное депрессивное расстройство  | 23               | 37,7 | 11                 | 36,7 | 12                | 38,7 | н/з |
| Дистимия                                | 19               | 31,1 | 11                 | 36,7 | 8                 | 25,8 | н/з |
| Расстройство адаптации                  | 2                | 3,28 | 1                  | 3,33 | 1                 | 3,22 | н/з |
| Генерализованное тревожное расстройство | 3                | 4,92 | 1                  | 3,33 | 2                 | 6,45 | н/з |
| Всего РТДС                              | 53               | 86,9 | 28                 | 93,3 | 25                | 80,6 | н/з |

**Примечание:** ПБ — потеря беременности; н/з — различия между группами статистически не значимы

**Таблица 2.** Частота расстройств тревожно-депрессивного спектра по данным скрининга у женщин с антифосфолипидным синдромом

| Опросники       | Есть ПБ ( $n=26$ ) |      | Нет ПБ ( $n=28$ ) |      | $p$      |
|-----------------|--------------------|------|-------------------|------|----------|
|                 | $n$                | %    | $n$               | %    |          |
| HADS-D $\geq 8$ | 3                  | 11,5 | 12                | 42,9 | $p=0,01$ |
| HADS-A $\geq 8$ | 9                  | 34,6 | 17                | 60,7 | н/з      |
| PHQ-9 $>4$      | 14                 | 53,8 | 20 из 26          | 76,9 | н/з      |
| PSS-10 $>20$    | 19                 | 73,1 | 27                | 96,4 | $p=0,02$ |

**Примечание:** ПБ — потеря беременности; HADS — Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); PHQ-9 — Опросник состояния здоровья пациента (Patient's Health Questionnaire); PSS-10 — Шкала восприятия стресса (Perceived Stress Scale-10); скрининговые опросники заполнили 26 из 30 пациенток с ПБ и 26–28 пациенток без ПБ; н/з — различия между группами статистически не значимы

Таблица 3. Текущие стрессоры и их содержание у женщин с антифосфолипидным синдромом

| Стрессоры                                | Есть ПБ (n=30) |      | Нет ПБ (n=31) |      | p   |
|------------------------------------------|----------------|------|---------------|------|-----|
|                                          | n              | %    | n             | %    |     |
| Нет                                      | 1              | 3,33 | 5             | 16,1 | н/з |
| Отсутствие детей                         | 7 из 18*       | 38,9 | 0 из 3**      | —    | н/з |
| Отсутствие партнера                      | 2              | 6,67 | 0             | —    | н/з |
| Конфликты в семье                        | 5              | 16,7 | 5             | 16,1 | н/з |
| Болезнь близких                          | 3              | 10,0 | 4             | 12,9 | н/з |
| Отсутствие работы/финансовые затруднения | 2              | 6,67 | 2             | 6,45 | н/з |
| Служебная нагрузка/конфликты             | 1              | 3,33 | 0             | —    | н/з |
| Тяжесть болезни                          | 5              | 16,7 | 4             | 12,9 | н/з |
| Угроза безопасности                      | 4              | 13,3 | 5             | 16,1 | н/з |
| Утрата близкого                          | 3              | 10,0 | 3             | 9,68 | н/з |

Примечание: ПБ – потеря беременности; н/з – различия между группами статистически не значимы у 3 женщин с ПБ и у 5 женщин без ПБ стрессор по содержанию был комбинированным; \* – не имели детей 18 из 30 женщин с ПБ; \*\* – не имели детей 3 из 31 женщин без ПБ (были медицинские аборт по собственному желанию)

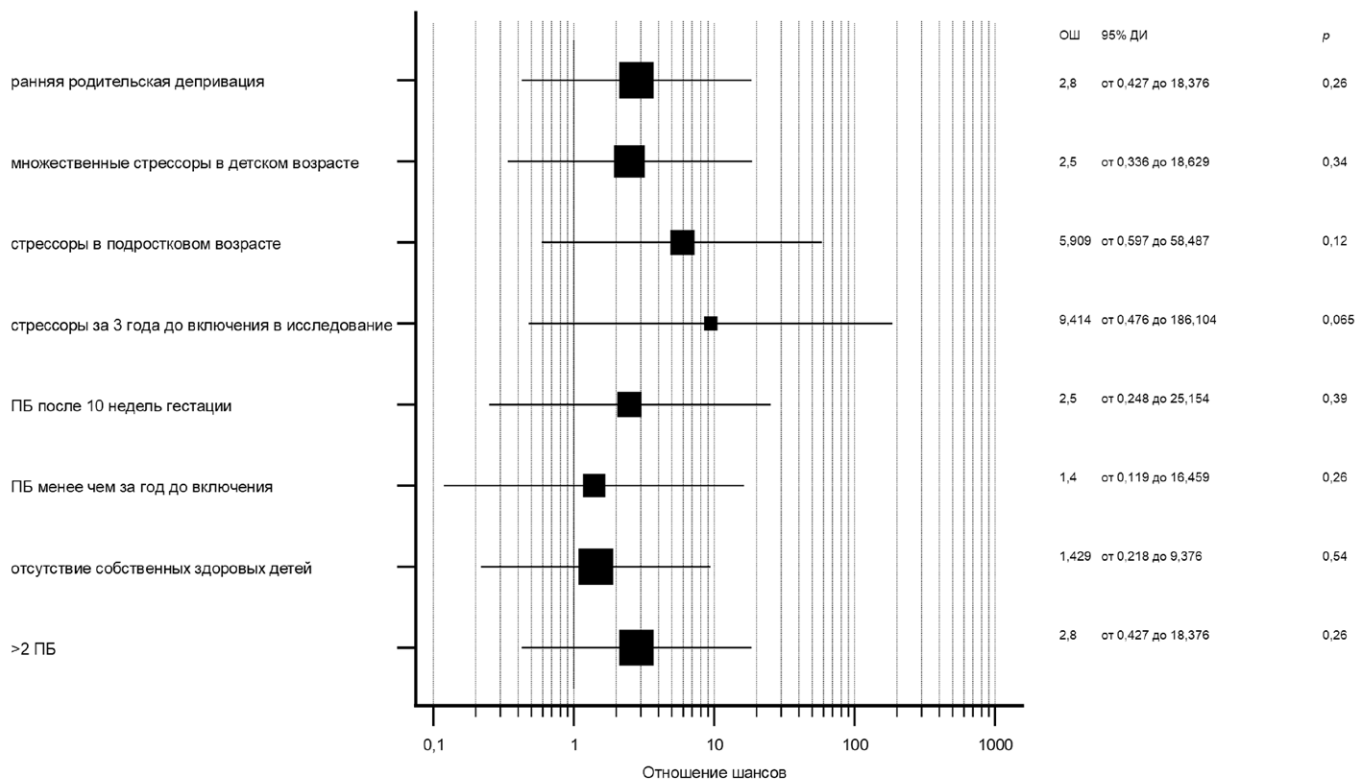


Рис. 2. График Форест-плот (однофакторный логистический анализ): статистическая значимость стрессовых факторов, ассоциирующихся с умеренной/выраженной депрессией у женщин с акушерским антифосфолипидным синдромом: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ПБ – потеря беременности

Умеренная или выраженная депрессия у пациенток без ПБ и с ПБ выявлялась со сходной частотой – у 10 (32,3%) из 31 и у 6 (20,0%) из 30 соответственно. Для оценки значимости стрессовых факторов, ассоциирующихся с умеренной и выраженной депрессией, у пациенток с аАФС использовался однофакторный логистический анализ. Было показано, что умеренная и выраженная депрессия у больных аАФС имела выраженную связь со стрессовыми событиями, не связанными с АФС, преимущественно с детскими и подростковыми психологическими травмами и текущим стрессором. Так, вероятность выявления умеренной и выраженной депрессии при наличии ранней ро-

дительской депривации повышена в 2,8 раза, множественных стрессоров в детском возрасте – в 2,5 раза, стрессоров в подростковом возрасте – в 5,9 раза, стрессоров в течение 3 лет до включения в исследование – в 9,4 раза. ПБ после 10 недель гестации связана с повышением вероятности умеренной и выраженной депрессии в 2,5 раза, более двух ПБ – в 2,8 раза. Несмотря на высокие значения ОШ, статистически значимых различий между группами по стрессовым факторам не выявлено из-за их малочисленности (рис. 2).

Тяжесть депрессии не зависела от времени, прошедшего после последней ПБ: ПБ менее чем за год до включения в исследование выявлена у 1 (16,7%) из 6 пациенток

**Таблица 4.** Ассоциация множественных потерь беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом с социальными, психологическими и психиатрическими факторами

| Показатели                                                   |                             | Есть множественные (>2) ПБ<br>(n=14) |             | Нет множественных (>2) ПБ<br>(n=16) |             | ОР (95% ДИ); p           |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|
|                                                              |                             | n                                    | %           | n                                   | %           |                          |
| Возраст, лет                                                 | 21–40                       | 7                                    | 50,0        | 8                                   | 50,0        | 1 (0,24–4,19); н/з       |
|                                                              | ≥41                         | 7                                    | 50,0        | 8                                   | 50,0        | 1 (0,24–4,19); н/з       |
| Семейное положение                                           | в браке никогда не состояла | 0                                    | –           | 2                                   | 12,5        | н/з                      |
|                                                              | в браке                     | 8                                    | 57,1        | 10                                  | 62,5        | 1,11 (0,26–4,81); н/з    |
|                                                              | в разводе                   | 6                                    | <b>42,9</b> | 3                                   | 18,8        | 1,75 (0,34–9,04); н/з    |
|                                                              | вдова                       | 0                                    | –           | 1                                   | 6,25        | н/з                      |
| Умеренная/ выраженная депрессия                              |                             | 4                                    | 28,6        | 2                                   | 12,5        | 1,6 (0,24–10,5); н/з     |
| Искажение<br>логического мышления                            | нет                         | 0                                    | –           | 7                                   | <b>43,8</b> | p=0,006                  |
|                                                              | легкое                      | 1                                    | 7,14        | 5                                   | <b>31,3</b> | 1,82 (0,18–17,9); н/з    |
|                                                              | умеренное                   | 6                                    | <b>42,9</b> | 2                                   | 12,5        | 2,06 (0,33–12,7); н/з    |
|                                                              | выраженное                  | 7                                    | <b>50,0</b> | 2                                   | 12,5        | 2,33 (0,38–14,3); p=0,03 |
| Нарушения мышления<br>по органическому типу                  |                             | 7                                    | 50,0        | 7                                   | 43,8        | 1,14 (0,27–4,82); н/з    |
| Интеллект                                                    | низкий                      | 6                                    | 42,9        | 7                                   | 43,8        | 1,01 (0,24–4,33); н/з    |
|                                                              | средний                     | 4                                    | 28,6        | 7                                   | 43,8        | 1,34 (0,29–6,16); н/з    |
|                                                              | высокий                     | 4                                    | <b>28,6</b> | 2                                   | 12,5        | 1,6 (0,24–10,5); н/з     |
| Эгоцентричность                                              |                             | 9                                    | 64,3        | 13                                  | 81,3        | 1,57 (0,29–8,33); н/з    |
| Выраженное беспокойство, связанное с соматическим состоянием |                             | 1                                    | 7,14        | 6                                   | <b>37,5</b> | 1,9 (0,20 – 19,1); н/з   |
| Тип аффективности                                            | апатический                 | 12                                   | 85,7        | 14                                  | 87,5        | 1,08 (0,13–8,85); н/з    |
|                                                              | тоскливый                   | 0                                    | –           | 1                                   | 6,25        | н/з                      |
|                                                              | тревожный                   | 1                                    | 7,14        | 1                                   | 6,25        | 1,07 (0,06–18,9); н/з    |
|                                                              | не применимо                | 1                                    | 7,14        | 0                                   | –           | н/з                      |

**Примечание:** ПБ – потеря беременности; ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; н/з – различия статистически не значимы; МоСа – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment)

с умеренной или выраженной депрессией и у 3 (12,5%) из 24 пациенток без умеренной или выраженной депрессии. Выбранный интервал (один год) соответствует критериям реакции горя (МКБ-10), которая может усиливать выраженность имеющейся депрессивной симптоматики. На тяжесть депрессии не влияло отсутствие собственных здоровых детей, которых не было у 4 (66,7%) из 6 женщин с умеренной или выраженной депрессией и у 14 (58,3%) из 24 – без таковой.

Различий по частоте разных типов аффективности в зависимости от ПБ выявлено не было, в обеих подгруппах преобладал апатический тип, наблюдавшийся у 26 (86,7%) из 30 женщин с ПБ и у 26 (83,8%) из 31 женщин без ПБ соответственно ( $p>0,05$ ).

Почти половина пациенток с ПБ (14 из 30 – 46,7%) перенесли более двух ПБ (множественные ПБ). Количество ПБ у одной из женщин достигало 15, медиана неудачных исходов беременностей у пациенток с множественными ПБ составила 4,0 [3,0; 7,0]. К процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) прибегли 4 пациентки (от 2 до 9 попыток). У всех пациенток с множественными ПБ диагностирован апатический тип аффективности. РТДС в этой подгруппе женщин с аАФС имели определенные особенности. В частности, статистически значимо чаще по сравнению с пациентками без множественных ПБ диагностированы когнитивные нарушения (КН), проявляющиеся выраженным и умеренным искажением логического мыш-

ления. Они наблюдались у 13 (92,9%) из 14 и у 4 (25,0%) из 16 больных соответственно (ОР=9,94; 95% ДИ: 0,97–101,9;  $p<0,001$ ). При этом частота нарушений мышления по органическому типу, связанных с ишемическим поражением центральной нервной системы в рамках АФС, в сравниваемых группах не различалась. Кроме того, не выявлено различий по частоте острого нарушения мозгового кровообращения/преходящего нарушения мозгового кровообращения. Пациентки с множественными ПБ в 1,75 раза чаще находились в разводе. Кроме того, выраженное беспокойство, связанное с соматическим здоровьем, приводило к большей осторожности в планировании своих действий и ассоциировалось с меньшим числом повторных беременностей: тревога по поводу соматического состояния отмечена у 6 (37,5%) из 16 пациенток без множественных ПБ и у 1 (7,14%) из 14 с множественными ПБ, однако эти различия не достигали статистической значимости (ОР=1,97; 95%ДИ: 0,20–19,1;  $p=0,06$ ; табл. 4).

### Обсуждение

Демографические проблемы и, в частности, бездетность, имеют существенные социальные последствия и широко обсуждаются в литературе [18]. Все больше женщин отказывается иметь детей. Набирающее популярность движение «childfree» в развитых странах беспокоит исследователей в связи с сокращением рождаемости; при этом,

согласно метаанализу В. Stahnke и соавт. [19], бездетные по собственному выбору пары имеют более низкую удовлетворенность жизнью. Социальной проблемой также является сиротство, обусловленное оставлением новорожденных в роддомах [20]. Другая сторона этой проблемы — отсутствие детей по медицинским причинам. По данным Z.G. Paraligou и соавт. [21], наиболее острое желание иметь детей появляется у женщины при отсутствии такой возможности.

АФС является одним из немногих заболеваний, ограничивающих возможность пациенток иметь детей. Акушерская патология, характеризующаяся эпизодами ПБ в разные сроки гестации, наряду с тромбозами входит в число клинических проявлений АФС [1, 2]. Работ, оценивающих психическое здоровье больных АФС с ПБ крайне мало. Работ, посвященных изучению психологических особенностей у пациенток с аАФС, и вовсе нет, в связи с чем затруднительно сравнивать полученные нами результаты с данными других авторов. Известно, что в общей популяции женщины с ПБ имеют повышенный риск депрессии [5, 6]. Неожиданная ПБ, как правило, вызывает реакцию горя и является хорошо известным фактором риска психологической дезадаптации с развитием ПР, прежде всего, депрессивных. В то же время наблюдаются существенные различия оценки встречаемости депрессий у женщин с ПБ в различных исследованиях: частота колеблется от 0 до 9% (в течение как минимум одного года после выкидыша), 3–51% (в первые 3–6 месяцев после выкидыша). Умеренная и тяжелая депрессия в первые 1–2 месяца после выкидыша наблюдается в 8–35%, а менее чем через месяц после выкидыша — в 22–36% случаев [5]. Исследователи полагают, что РТДС в анамнезе увеличивают риск развития депрессии после ПБ, как и отсутствие социальной поддержки, собственных здоровых детей, партнера. Дополнительное отрицательное влияние оказывают также другие текущие стрессоры [6], что частично подтверждается полученными данными. Кроме того, депрессивные расстройства могут быть не только следствием тяжелого психотравмирующего фактора в виде ПБ, но и способны оказывать непосредственное влияние на исход беременности. Одним из патогенетических факторов, связанных с влиянием текущей депрессии на ПБ, являются воспалительные механизмы, в частности, дисбаланс цитокинов Th1/Th2. Так, в исследовании М. Sugiura-Ogasawara и соавт. [22] у 10 (22,2%) из 45 забеременевших пациенток без АФС с ПБ в анамнезе случился повторный выкидыш, при этом исходное наличие депрессии статистически значимо ассоциировалась с ПБ ( $p=0,004$ ).

В задачи проведенного исследования входил поиск ответов на вопросы, насколько сопутствующая депрессия у больных АФС связана с ПБ, имеются ли психологические особенности у пациенток с множественными ПБ и является ли ПБ значимым стрессором для этих пациенток.

Согласно полученным результатам, наблюдается высокая частота РТДС как при аАФС, так и у больных АФС без акушерской патологии. У большинства женщин депрессия развивалась до АФС, что может усугублять реакцию пациенток на стрессовые события, связанные с клиническими проявлениями АФС (в том числе ПБ).

Помимо острого стрессора в виде выкидыша или замершей беременности, необходимо также учитывать бездетность как хронический стрессовый фактор, предрасполагающий к депрессии. S. Gameiro и соавт. [23]

провели исследование, в котором инфертильные женщины и их партнеры заполняли опросники для оценки диагностических и лечебных факторов, влияющих на фертильность, родительского статуса, устойчивого желания иметь ребенка и психического здоровья. Показано, что сильное желание иметь детей было связано с низкими показателями психического здоровья женщин, особенно бездетных ( $p<0,001$ ). Таким образом, сохраняющаяся после выкидыша сильная потребность в собственном ребенке имеет большую связь с психическим здоровьем женщины, чем факторы, связанные с лечением бесплодия и родительским статусом. В нашем исследовании бездетность как стрессовый фактор была значима меньше чем для половины ( $n=7$  — 38,9%) из 18 пациенток с ПБ, не имеющих детей на момент исследования, а другие текущие стрессоры встречались с одинаковой частотой у пациенток как с ПБ, так и без них. Установлено, что на развитие более тяжелых вариантов депрессии у взрослых с аАФС оказывают влияние не только актуальные стрессоры, но и значимо — психотравмирующие факторы в детском и подростковом возрасте, что согласуется с данными литературы [24].

В проведенном исследовании акцентирована проблема многократных (более двух) ПБ у пациенток с АФС. По данным других авторов, наблюдение за позитивными по аФЛ беременными показало, что в 10–15% случаев гестация не заканчивается ПБ, но у таких женщин развивается ряд гестационных осложнений, в частности: хорея беременных, HELLP-синдром (включающий гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и тромбоцитопению (HELLP, Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets)), гестоз (пре- и эклампсия) и пр. Кроме того, беременность и возникающие при ней физиологические изменения в системе гемостаза у женщин с аФЛ создают в период гестации повышенный риск развития тромботических осложнений различных локализаций, приводя в отдельных случаях к материнской смерти [7]. В связи с вышесказанным, многочисленные попытки выносить беременность несут угрозу как для матери, так и для плода. Очевидно, что решение о повторной беременности женщины принимают вопреки информированию врачом и полученному ранее травматическому опыту, часто — неоднократно.

Одной из гипотез, объясняющих вышеописанное поведение, является наличие КН. Так, снижение процесса обобщения может обуславливать невозможность сопоставления причины и следствия и идентификации проблемы, а искажение логического мышления — игнорирование реального опыта в пользу собственных установок. КН являются одним из критериев индекса повреждения у больных АФС (DIAPS, Damage Index for Antiphospholipid Syndrome) [25] и наблюдаются у большинства больных АФС (у 95,3%) [3]. В то же время КН гетерогенны и не всегда ассоциируются с непосредственным поражением головного мозга в рамках АФС [3]. Установлено, что у больных с множественными ПБ выраженность депрессии статистически значимо не отличалась от таковой у пациенток с меньшим количеством ПБ, однако они имели более выраженные КН в виде искажения мышления (по классификации Б.В. Зейгарник — т. е. бессодержательный характер умственной деятельности в виде формальных, ненаправленных, случайных ассоциаций, ухода от содержательной стороны [26, 27, 28]). Таким образом, можно говорить о глобальном нарушении восприятия [28, 29], которое выражается в затруднениях

формирования гармоничных межличностных отношений и принятии повторных рискованных решений безотносительно полученного ранее опыта.

Согласно аффективно-стрессовой модели, варианты predispositions в виде тревожной, тоскливой или апатической аффективности во многом определяют особенности восприятия стрессовых факторов и вариант развивающейся психической патологии [29, 30]. В этой связи ПБ как стрессовый фактор не только имеет значение утраты, но и воспринимается через призму аффективности, приобретая новые оттенки смысла — препятствие для достижения поставленной цели в виде формального наличия ребенка/определенного социального статуса или угрозы безопасности матери. Так, необходимо отметить, что большинство женщин с АФС имели апатический тип, которому свойственна концентрация на достижении поставленной цели [29, 30]. Согласно нашим данным, лишь пациентки с апатическим типом аффективности прибегали к ЭКО, что свидетельствует о преобладающей тенденции к использованию любых методов достижения поставленной цели при отсутствии целостного восприятия проблемы у этих женщин.

В связи с полученными результатами появляется также закономерная необходимость дифференциации сильного желания иметь детей от сверхценных идей. Сверхценные идеи — вариант нарушений мышления, при которых, возможно, правильные по своей сути идеи получают в сознании пациента не соответствующее их реальному значению доминирующее положение, чрезмерную ценность, подчиняют себе всю жизнь человека и приводят к неблагоприятным последствиям для жизни. В отличие от бредовых идей, в основе сверхценных лежат некие истинные послы или жизненные убеждения. В то же время, критическому пониманию переоценка значимости этих идей недоступна. Развитию сверхценных идей способствуют определенные черты мышления (склонность к одностороннему, тенденциозному рассмотрению проблем) и личности (упорство) [31]. Например, на вопрос об отношении к возможному усыновлению ребенка одна из пациенток с 9 выкидышами в анамнезе ответила: «у меня такой сильный материнский инстинкт, что я не люблю чужого ребенка, нужен свой», — таким образом, все 9 прервавшихся гестаций для пациентки имели значение неудачи при достижении формального семейного статуса вне зависимости от наличия высокого риска ПБ. М.С. Zurlo и соавт. [32] отмечают, что как женщины, так и мужчины из бесплодных пар, прекративших лечение от бесплодия

и усыновивших детей, при сравнении с теми, кто упорствует в прохождении лечения, имели значительно более низкий уровень тревоги и депрессии, а стрессовая напряженность у них была больше связана с потребностью иметь детей и меньше — с социальными проблемами и проблемами в отношениях пары. Данное исследование вновь возвращает нас к проблеме нарушения целостности и гармоничности восприятия и его связи со способностью избегать и справляться со стрессорами в различных областях жизни.

Таким образом, проведенное исследование не выявило связи частой депрессии у больных АФС с ПБ, однако определило особенности когнитивной сферы пациенток с множественными ПБ, а именно более частые выраженные искажения логического мышления. При этом установлено, что отсутствие детей является значимым стрессовым фактором меньше, чем для половины (38,9%) бездетных пациенток с аАФС. Кроме того, показано, что выраженность депрессии у больных аАФС в большей степени ассоциируется со стрессовыми событиями, не связанными с АФС — преимущественно с детскими и подростковыми психологическими травмами. В то же время ПБ как стрессовый фактор имеет большую значимость на поздних сроках и при множественных ПБ.

В заключение можно констатировать, что необходим комплексный подход к ведению пациенток с АФС и ПБ гинекологами, репродуктологами, ревматологами, психиатрами и клиническими психологами, включающий просветительскую работу о медицинских рисках для матерей, а также о необходимости психолого-психиатрического консультирования с диагностикой и последующим лечением психических расстройств. Кроме того, нельзя игнорировать этическую составляющую данной проблемы, связанную с конфликтом между осуществлением желания матери и возможной гибелью плода.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## 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.).]
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al.; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609
- Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, и др. Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):176-185. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, et al. Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):176-185 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2024-176-185
- Gris JC, Cyprien F, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with positive screening for common mental disorders in women with previous pregnancy loss. The NOHA-PSY observational study. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(1):51-63. doi: 10.1080/15622975.2017.1333146
- Mergl R, Quaat SM, Lemke V, Allgaier AK. Prevalence of depression and depressive symptoms in women with previous miscarriages or stillbirths — A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2024;169:84-96. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.11.021
- Ishtiaque S, Sultana S, Malik U, Yaqoob U, Hussain S. Prevalence of antenatal depression and associated risk factors among pregnant women attending antenatal clinics in Karachi, Pakistan. *Rawal Medical Journal*. 2020;45(2):434-438.

7. Кошелева НМ, Хузмиева СИ, Алекберова ЗС. Системная красная волчанка и беременность. *Научно-практическая ревматология*. 2006;(2):52-59. [Kosheleva NM, Khuzmиеva SI, Alekberova ZS. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(2):52-59 (In Russ.)].
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
9. Какорина ЕП, Максимова МВ, Мишнев ОД. Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины. 2009. [Kakorina EP, Maksimova MV, Mishnev OD. Use of the International Classification of Diseases and related health problems, tenth revision (ICD-10) in the practice of domestic medicine. 2009 (In Russ.)].
10. de Almeida Macêdo E, Appenzeller S, Lavras Costallat LT. Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) performance for the diagnosis of anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):1999-2004. doi: 10.1007/s00296-017-3819-x
11. Levis B, Sun Y, He C, Yin Wu, Krishnan A. Accuracy of the PHQ-2 alone and in combination with the PHQ-9 for screening to detect major depression systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;4(22):2290-2300. doi: 10.1001/jama.2020.6504
12. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-396. doi: 10.2307/2136404
13. Логинова СВ, Рубинштейн СЯ. О применении метода «пиктограмм» для экспериментального исследования мышления психических больных. 1972. [Loginova SV, Rubinstein SY. On the application of the "pictogram" method for experimental research of the thinking of mentally ill patients. 1972 (In Russ.)].
14. Зейгарник БВ. Нарушения мышления у психически больных. 1958. [Zeigarnik BV. Disorders of thinking in mentally ill patients. 1958 (In Russ.)].
15. Зейгарник БВ. Патология мышления. 1962. [Zeigarnik BV. Pathology of thinking. 1962. (In Russ.)].
16. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
17. Пиаже Ж. Психология интеллекта. СПб.: Питер;2004. [Piaget J. Psychology of intelligence. Saint Petersburg:Peter;2004 (In Russ.)].
18. Большунова Т.В. Феномен чайлдфри: макросоциологический анализ. Вестник ГУУ. 2018;(4):145-149. [Bolshunova TV. The childfree phenomenon: A macrosociological analysis. *Vestnik Universiteta*. 2018;(4):145-149 (In Russ.)]. doi: 10.26425/1816-4277-2018-4-145-149
19. Stahnke B, Cooley ME, Blackstone A. A systematic review of life satisfaction experiences among childfree adults. *Family J*. 2023;31(1):60-68. doi: 10.1177/10664807221104795
20. Yucel H, Demirel N, Bas AY, Isik DU, Kulali F, Mollamahmutoğlu L, et al. A sociodemographic analysis of mothers who abandoned their newborn babies: A single-center study. *Turkish J Pediatr Dis*. 2020;15(2):1-5. doi: 10.12956/tchd.642744
21. Papaligoura ZG, Papadatou D, Bellali T. The wish for a child among individuals who conceive with assisted reproduction technologies. *J Reprod Infant Psychol*. 2012;30(5):461-467. doi: 10.1080/02646838.2012.744960
22. Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, Hori S, Aoki K, Kitamura T. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2580-2584. doi: 10.1093/humrep/17.10.2580
23. Gameiro S, van den Belt-Dusebout AW, Bleiker E, Braat D, van Leeuwen FE, Verhaak CM. Do children make you happier? Sustained child-wish and mental health in women 11–17 years after fertility treatment. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2238-2246. doi: 10.1093/humrep/deu178
24. Алексеева СА. Предрасполагающая роль детских психических травм при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и психических расстройствах. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):438-444. [Alekseeva SA. Predisposing role of childhood mental trauma in immunoinflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):438-444 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2022-438-444
25. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ. Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме. *Современная ревматология*. 2021;15(4):101-106. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):101-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-101-106
26. Шишковская ТИ, Худякова МВ, Баранов ПА, Олейчик ИВ. Современные подходы к оценке расстройств мышления у пациентов с эндогенными психозами. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023;33(1):56-67. [Shishkovskaya TI, Khudyakova MV, Baranov PA, Oleichik IV. Modern approaches to the assessment of thinking disorders in patients with endogenous psychoses. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023;33(1):56-67 (In Russ.)].
27. Зейгарник БВ. Патопсихология. М.:Издательство Московского университета;1986. [Zeigarnik BV. Pathopsychology. Moscow:Izdatelstvo moskovskogo universiteta;1986 (In Russ.)].
28. Мерло-Понти М. Феноменология восприятия. СПб.: Наука;1999. [Merleau-Ponty M. Phenomenology of perception. Saint Petersburg: Nauka;1999 (In Russ.)].
29. 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 Psychologii*. 2010;(3):65-74 (In Russ.)].
30. Лызлов АВ, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ. Апатия как ядерный аффект: опыт структурно-психологического анализа. *Вопросы психологии*. 2013;2:65-79 [Lyzlov AV, Kovalevskaya OB, Seravina OF. Apathy as a nuclear affect: An experience of structural-psychological analysis. *Voprosy Psychologii*. 2013;2:65-79 (In Russ.)].
31. Блейхер ВМ. Расстройства мышления. Киев: Здоровья;1983. [Bleikher VM. Disorders of Thinking. Kiev:Zdorovya;1983 (In Russ.)].
32. Zurlo MC, Cattaneo Della Volta MF, Vallone F. Paths towards parenthood after repeated treatment failures: A comparative study on predictors of psychological health outcomes in infertile couples persisting in treatments or opting for adoption. *Front Psychol*. 2023;14:1147926. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1147926

**Борисова А.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-0268>  
**Вельтищев Д.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>  
**Решетняк Т.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>  
**Лисицына Т.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>  
**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Есть ли связь между остеопорозом и мочевой кислотой?

Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, М.В. Козырева, Н.В. Демин

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

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

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

Поступила 13.06.2024  
Принята 29.10.2024

**Цель исследования** — изучить связь между уровнем мочевой кислоты (МК) сыворотки крови, минеральной плотностью кости (МПК) и наличием остеопороза (ОП) у женщин в постменопаузе.

**Материал и методы.** Обследованы 394 женщины в постменопаузе (медиана возраста — 62 [56; 68] года). Проведены опрос, антропометрические измерения, биохимическое исследование крови, двухэнергетическая рентгеновская денситометрия с определением МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ) в целом.

**Результаты.** У женщин с ОП уровень урикемии и частота гиперурикемии были меньше, чем у лиц без ОП ( $p=0,005$  и  $p=0,019$  соответственно). Содержание МК слабо позитивно коррелировало с МПК в L1–L4 ( $r=0,20$ ;  $p<0,001$ ), ШБ ( $r=0,12$ ;  $p=0,021$ ) и ПОБ ( $r=0,17$ ;  $p=0,001$ ). Слабая обратная корреляция выявлена между уровнем МК и наличием ОП ( $r=-0,13$ ;  $p=0,008$ ). Множественный логистический регрессионный анализ показал, что независимыми факторами, связанными с ОП у женщин в постменопаузе, были возраст (отношение шансов (ОШ) — 1,06; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,02–1,10;  $p=0,003$ ) и индекс массы тела (ОШ=0,83 (95% ДИ: 0,77–0,89);  $p<0,001$ ). Статистически значимой связи между уровнем МК и ОП не выявлено.

**Заключение.** Таким образом, у женщин в постменопаузе не выявлено влияния МК на риск развития ОП.

**Ключевые слова:** минеральная плотность кости, остеопороз, мочевая кислота

**Для цитирования:** Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Козырева МВ, Демин НВ. Есть ли связь между остеопорозом и мочевой кислотой? *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):622–626.

## IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN OSTEOPOROSIS AND URIC ACID?

Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya, Maria V. Kozyreva, Nikolay V. Demin

**The aim** — to study the association between serum uric acid (SUA) level, bone mineral density (BMD) and osteoporosis (OP) in postmenopausal women.

**Materials and methods.** 394 postmenopausal women were examined (median age — 62 [56; 68] years). Examination and anthropometric measurements, a biochemical blood test, including level of SUA, dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine (L1–L4), femoral neck (FN) and total hip (TH) were carried out.

**Results.** In women with OP, the level of SUA and the frequency of hyperuricemia were lower than in those without OP ( $p=0.005$  and  $p=0.019$ , respectively). SUA was weakly positively correlated with BMD in L1–L4 ( $r=0.20$ ;  $p<0.001$ ), FN ( $r=0.12$ ;  $p=0.021$ ) and TH ( $r=0.17$ ;  $p=0.001$ ). A weak negative correlation was found between the level of SUA and the presence of OP ( $r=-0.13$ ;  $p=0.008$ ). Multiple logistic regression analysis showed that the independent factors associated with OP in postmenopausal women were age (odds ratio (OR) — 1.06 (95% confidence interval (95% CI): 1.02–1.10);  $p=0.003$ ) and body mass index (OR=0.83 (95% CI: 0.77–0.89);  $p<0.001$ ). There was no significant relationship between the level of SUA and OP.

**Conclusion.** Thus, in postmenopausal women, the effect of SUA on the risk of OP was not revealed.

**Key words:** bone mineral density, osteoporosis, uric acid

**For citation:** Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Kozyreva MV, Demin NV. Is there an association between osteoporosis and uric acid? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):622–626 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-622-626

Минеральная плотность кости (МПК) — одна из основных характеристик костной ткани, связанная с механической прочностью и устойчивостью к переломам, случающимся без выраженного внешнего воздействия. Снижение МПК является признаком системного остеопороза (ОП) наряду с нарушением внутренней организации кости. Современная концепция патогенеза ОП представлена множеством компонентов, влияющих на различные структуры костной ткани и в итоге приводящих к нарушению баланса между костеобразованием и костеразрушением.

Изменение активности остеокластов и остеобластов может происходить вследствие окислительного стресса, проявляющегося повышенным образованием активных форм кислорода или снижением уровня антиоксидантов [1, 2]. К естественным антиоксидантам относится мочевая кислота (МК),

конечный продукт нормального метаболизма пуринов. Одним из антиоксидантных эффектов МК является подавление костной резорбции за счет разнонаправленных воздействий на остеокласты и остеобласты, что ведет к увеличению МПК [3]. Однако результаты исследований связи уровня МК с ОП весьма неоднозначны. Вероятно, это может быть обусловлено тем, что в некоторых условиях (например, при атеросклеротических процессах) МК превращается в прооксидант и способствует усилению окислительного стресса [4], который в свою очередь может способствовать развитию ОП [5].

Влияние МК на костную ткань может быть связано с возрастом и национальными особенностями. Например, при изучении непосредственной связи МК с состоянием костной ткани в группах лиц азиатской расы старшего возраста выявлено ее протективное

действие на кость [6, 7], что не было обнаружено у молодых американцев [8]. G. Bonaccorsi и соавт. [9] обнаружили корреляцию МПК и уровня МК у женщин в постменопаузе, в отличие от участниц исследования, находившихся в пременопаузальном периоде.

Работы отечественных авторов по данной проблеме отсутствуют, в связи с чем было предпринято исследование, целью которого явилось изучение связи между уровнем мочевины в сыворотке крови, минеральной плотности кости и наличием остеопороза у женщин в постменопаузе.

### Материал и методы

В одномоментное исследование включены 394 женщины, обратившиеся последовательно в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для обследования на ОП. Критерии включения: состояние постменопаузы, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения являлись двусторонние асептические некрозы головки бедренной кости, множественные металлоконструкции, искажающие результаты денситометрии в стандартных областях измерения; сердечно-сосудистые заболевания с недостаточностью кровообращения II–III ст., хронические респираторные заболевания с дыхательной недостаточностью II–III ст., хронический гепатит, цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, хронические заболевания почек, сопровождавшиеся снижением скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин; наличие эндокринной патологии (сахарный диабет, гипертиреоз, первичный гиперпаратиреоз), иммуновоспалительных ревматических заболеваний и подагры; наблюдение онкологом или психиатром на момент скрининга; прием препаратов, влияющих на метаболизм МК (аллопуринол, фебуксостат), пероральных глюкокортикоидов, антиостеопоротических препаратов. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Для внесения сведений в обезличенную электронную базу данных создана унифицированная индивидуальная карта, состоявшая из данных анамнеза и клинического обследования, включавшего антропометрические измерения (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ)), результаты лаборатор-

ных анализов и денситометрии. Биохимический анализ крови с определением уровня МК, глюкозы, креатинина, общего белка, альбумина, общего холестерина, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция и неорганического фосфора проводился на автоматическом анализаторе с программным управлением Cobas C311 (Roche Diagnostics, Швейцария). За гиперурикемию (ГУ) принята концентрация МК  $\geq 360$  мкмоль/л. Также оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ) нефелометрическим методом (Atellica NEPH 630; Siemens Healthineers, Германия).

МПК определяли с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual X-ray absorptiometry на аппарате Lunar Prodigy (GE Healthcare, США). Оценку проводили в стандартных областях измерения осевого скелета – поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ) в целом. ОП диагностировали при снижении Т-критерия  $\leq -2,5$  стандартных отклонений (СО) хотя бы в одной области измерения.

Для статистического анализа полученных результатов использовали программное обеспечение Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Большинство количественных непрерывных показателей не соответствовали закону нормального распределения, поэтому результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Дискретные величины представлены в виде абсолютных и относительных частот ( $n$  (%)). Для сравнения результатов двух независимых групп использовали U-тест Манна – Уитни и метод  $\chi^2$ . Проведены корреляционный анализ по Спирмену (коэффициент корреляции  $r$ ), логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Медиана возраста включенных в исследование 394 женщин составила 62 [56; 68] года, а длительности постменопаузы – 13 [6; 18] лет. Участники исследования были разделены на две группы – с ОП (ОП+) и без ОП (ОП–); результаты сравнительного анализа между ними представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика женщин с и без остеопороза

| Показатели                                                   | ОП+ (n=152)       | ОП– (n=242)       | p                |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]                    | 63 [59; 69]       | 61 [55; 66]       | <b>0,001</b>     |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Ме [25-й; 75-й перцентили]         | 24,3 [21,6; 27,6] | 28,1 [24,8; 31,6] | <b>&lt;0,001</b> |
| ОТ (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]                          | 84 [76; 92]       | 90 [84; 98]       | <b>&lt;0,001</b> |
| ОБ (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]                          | 98 [91; 102]      | 103 [100; 110]    | <b>&lt;0,001</b> |
| ОТ/ОБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]                            | 0,87 [0,79; 0,93] | 0,86 [0,82; 0,90] | >0,05            |
| Курение, n (%)                                               | 13 (8,6)          | 23 (9,5)          | >0,05            |
| Длительность постменопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 16 [9; 21]        | 11 [6; 16]        | <b>&lt;0,001</b> |
| Переломы в анамнезе, n (%)                                   | 65 (42,7)         | 52 (21,5)         | <b>&lt;0,001</b> |
| Сопутствующие заболевания, n (%)                             |                   |                   |                  |
| гипертоническая болезнь                                      | 69 (45,4)         | 131 (54,1)        | >0,05            |
| ишемическая болезнь сердца                                   | 25 (16,4)         | 38 (15,7)         | >0,05            |
| цереброваскулярные болезни                                   | 13 (8,6)          | 28 (11,6)         | >0,05            |
| хроническая обструктивная болезнь легких                     | 21 (13,8)         | 44 (18,2)         | >0,05            |
| остеоартрит                                                  | 10 (6,6)          | 51 (21,1)         | <b>&lt;0,001</b> |
| язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки                 | 21 (13,8)         | 44 (18,2)         | >0,05            |

| Показатели                                             | ОП+ (n=152)          | ОП- (n=242)          | p            |
|--------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| желчекаменная болезнь                                  | 32 (21,1)            | 59 (24,4)            | >0,05        |
| мочекаменная болезнь                                   | 23 (15,1)            | 33 (13,6)            | >0,05        |
| МК (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]               | 267,0 [209,7; 316,1] | 286,5 [245,1; 338,9] | <b>0,005</b> |
| ГУ, n (%)                                              | 15 (9,9)             | 45 (18,6)            | <b>0,019</b> |
| Глюкоза (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]          | 5,19 [4,9; 5,5]      | 5,4 [5,0; 5,8]       | >0,05        |
| Общий холестерин (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 5,4 [4,7; 6,1]       | 5,5 [4,8; 6,3]       | >0,05        |
| Креатинин (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]        | 65,3 [58,0; 75,0]    | 68,8 [60,7; 76,7]    | <b>0,032</b> |
| Общий белок (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]          | 71,5 [68,4; 74,6]    | 72,8 [69,6; 76,4]    | >0,05        |
| Альбумин (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]             | 42,9 [40,3; 46,1]    | 44,6 [41,1; 46,9]    | >0,05        |
| ЩФ (Ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                  | 78,0 [61,0; 101,2]   | 71,9 [58,0; 87,4]    | <b>0,022</b> |
| Кальций общий (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]    | 2,42 [2,34; 2,52]    | 2,46 [2,38; 2,53]    | >0,05        |
| Фосфор (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]           | 1,20 [1,09; 1,28]    | 1,20 [1,09; 1,30]    | >0,05        |
| СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 3,5 [1,6; 6,0]       | 1,8 [0,6; 4,1]       | <b>0,016</b> |

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; МК – мочевая кислота; ГУ – гиперурикемия; ЩФ – щелочная фосфатаза, СРБ – С-реактивный белок

Пациентки с ОП были старше, дольше находились в постменопаузальном периоде, имели меньшие ИМТ, ОТ и ОБ и более высокий уровень СРБ по сравнению с женщинами без ОП ( $p<0,05$ ). В группе ОП+ отмечен более низкий уровень урикемии ( $p=0,005$ ), реже выявлялась ГУ ( $p=0,019$ ).

При корреляционном анализе обнаружены слабая прямая корреляция между уровнем МК и МПК в L1–L4, ШБ и ПОБ ( $r=0,20$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,12$ ,  $p=0,021$ ;  $r=0,17$ ,  $p=0,001$  соответственно), а также обратная связь – с частотой ОП ( $r=-0,13$ ;  $p=0,008$ ). Кроме того, выявлена умеренная корреляция концентрации МК с ИМТ ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ), ОТ ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ), уровнем креатинина ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ) и слабая корреляция с возрастом ( $r=0,14$ ;  $p=0,006$ ), длительностью постменопаузы ( $r=0,13$ ;  $p=0,013$ ), содержанием глюкозы ( $r=0,17$ ;  $p=0,010$ ) и общего холестерина ( $r=0,18$ ;  $p=0,005$ ) (табл. 2).

Связь наличия ОП с клинико-лабораторными показателями оценивалась в логистическом регрессионном анализе, который показал, что с ОП были ассоциированы возраст, длительность постменопаузы, ИМТ, ОТ и уровень СРБ, отмечалась также тенденция к взаимосвязи с концентрацией МК ( $p=0,064$ ). При включении в многофакторный анализ параметров, ассоциированных с ОП и слабо коррелировавших между собой, оказалось, что ОП взаимосвязан только с возрастом и ИМТ (табл. 3).

**Таблица 2.** Корреляционные связи между уровнем мочевой кислоты и другими показателями

| Параметры                  | Кoeffициент корреляции | p                |
|----------------------------|------------------------|------------------|
| Возраст                    | 0,14                   | <b>0,006</b>     |
| Длительность постменопаузы | 0,13                   | <b>0,013</b>     |
| ИМТ                        | 0,33                   | <b>&lt;0,001</b> |
| ОТ                         | 0,32                   | <b>&lt;0,001</b> |
| Глюкоза                    | 0,17                   | <b>0,010</b>     |
| Общий холестерин           | 0,18                   | <b>0,005</b>     |
| Креатинин                  | 0,38                   | <b>&lt;0,001</b> |
| Общий белок                | 0,05                   | >0,05            |
| Альбумин                   | 0,06                   | >0,05            |
| ЩФ                         | 0,01                   | >0,05            |
| СРБ                        | 0,03                   | >0,05            |
| МПК L1–L4                  | 0,20                   | <b>&lt;0,001</b> |
| МПК ШБ                     | 0,12                   | <b>0,021</b>     |
| МПК ПОБ                    | 0,17                   | <b>0,001</b>     |
| ОП                         | –0,13                  | <b>0,008</b>     |
| Переломы в анамнезе        | –0,03                  | >0,05            |

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ЩФ – щелочная фосфатаза; СРБ – С-реактивный белок; МПК – минеральная плотность кости; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра; ОП – остеопороз

**Таблица 3.** Связь остеопороза с клинико-лабораторными параметрами (логистическая регрессия)

| Показатели                 | Однофакторный анализ |                  | Многофакторный анализ |                  |
|----------------------------|----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
|                            | ОШ (95% ДИ)          | p                | ОШ (95% ДИ)           | p                |
| Возраст                    | 1,04 (1,01–1,07)     | <b>0,003</b>     | 1,06 (1,02–1,10)      | <b>0,003</b>     |
| Длительность постменопаузы | 1,05 (1,02–1,08)     | <b>0,001</b>     | –                     | –                |
| ИМТ                        | 0,86 (0,81–0,90)     | <b>&lt;0,001</b> | 0,83 (0,77–0,89)      | <b>&lt;0,001</b> |
| ОТ                         | 0,95 (0,93–0,98)     | <b>0,001</b>     | –                     | –                |
| МК                         | 0,68 (0,45–1,02)     | 0,064            | 1,10 (0,84–1,43)      | >0,05            |
| Глюкоза                    | 0,88 (0,62–1,26)     | >0,05            | –                     | –                |
| Общий холестерин           | 0,86 (0,67–1,10)     | >0,05            | –                     | –                |
| Креатинин                  | 0,98 (0,97–1,00)     | >0,05            | –                     | –                |
| Общий белок                | 0,96 (0,91–1,01)     | >0,05            | –                     | –                |
| Альбумин                   | 0,94 (0,87–1,2)      | >0,05            | –                     | –                |
| СРБ                        | 1,02 (1,00–1,04)     | <b>0,031</b>     | 1,02 (0,99–1,04)      | >0,05            |

**Примечание:** ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; МК – мочевая кислота; СРБ – С-реактивный белок

Таким образом, в результате проведенного множественного регрессионного анализа выявлено, что факторами, взаимосвязанными с наличием ОП у женщин в постменопаузе, были возраст и ИМТ: увеличение возраста на 1 год увеличивало риск ОП на 6%, а увеличение ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> было протективным фактором и снижало вероятность наличия ОП на 17%. Не выявлено статистически значимой связи между уровнем МК и ОП ( $p > 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены при анализе связи ОП в отдельных областях измерения (L1–L4, ШБ, ПОБ) с уровнем МК и другими клинико-лабораторными показателями.

### Обсуждение

В настоящее время роль МК в медицине чаще рассматривается с точки зрения ГУ как составной части метаболического синдрома и непосредственной причины развития подагры. Однако нельзя забывать о том, что МК — один из основных антиоксидантов, присутствующих в организме человека, противостоящих окислительному стрессу, и, возможно, оказывает защитное действие в отношении костной ткани.

В метаанализе 19 исследований, проведенном N. Veronese и соавт. [10], сделаны выводы о том, что более высокий уровень МК независимо связан с большей МПК, что подтверждает протективную роль МК в метаболических нарушениях костной ткани. Однако авторы отмечают роль потенциальных искажающих факторов, таких как уровни 25(ОН)D и паратормона или функция почек, которые заслуживают дальнейшего изучения, поскольку в ряде исследований их влияние при анализе не учитывалось. Наконец, при проведении метаанализа исследований с использованием различных гетерогенных пороговых значений уровня МК показано, что разница между самым высоким и самым низким квантилем ее уровня не объясняла различий в величине МПК. Авторам не удалось найти пороговый уровень МК, безопасный для МПК и негативных последствий, связанных с ГУ (например, сердечно-сосудистых заболеваний) [10].

В более поздних работах связь между уровнем МК и МПК была сомнительна. Так, W.N. Ibrahim и соавт. [11] провели масштабное изучение связи МК с МПК у здоровых жителей Катара на выборке почти 3 тыс. человек, средний возраст которых был чуть более 36 лет. При анализе в субгруппах авторами сделаны выводы о возможных остеопротективных свойствах МК у лиц 40 лет и старше и у мужчин; эти данные не были подтверждены у молодых участников исследования, у женщин, у лиц без ожирения и у курящих лиц. Однако анализ связи уровня МК и МПК в наиболее важных областях измерения (L1–L4, ШБ, ПОБ) после корректировки модели по таким параметрам, как возраст, пол, ИМТ, статус курения, скорость клубочковой фильтрации, уровень витамина D и щелочной фосфатазы, не показал статистически значимых различий, а другие зоны обследования не имели клинической значимости.

Не менее масштабным было исследование F. Chen и соавт. [6], которые обследовали почти 3,5 тыс. человек старше 60 лет и показали, что лица с более высоким уровнем МК имели статистически значимо большую МПК и меньшую частоту ОП. Но к ограничениям данной работы можно отнести использованную методику

измерения МПК (сканирование пяточной кости с использованием ультразвукового денситометра).

В работе K.M. Lin и соавт. [12] представлены факты, свидетельствующие о том, что высокий уровень МК в пределах физиологических значений является протективным фактором в отношении потери МПК, но при ГУ и подагрическом артрите увеличение содержания МК повышает риск переломов, поскольку окислительный стресс и воспалительные цитокины могут способствовать активации костной резорбции и замедлению костеобразования. В проведенном нами корреляционном анализе связь между концентрацией МК и переломами не выявлена.

В представленной нами работе уровень МК прямо коррелировал с МПК в L1–L4, ШБ и ПОБ. В Роттердамском исследовании T. Muir и соавт. [13] изучали связь между МК и МПК ШБ в проспективном наблюдении. Более высокий уровень МК в сыворотке крови был связан с более высокой МПК за счет более толстого кортикального слоя и меньшего диаметра костей. Однако авторы отметили, что данный феномен может быть взаимосвязан с возрастом пациентов.

S. Kang и соавт. [14] обследовали 328 женщин в постменопаузе (средний возраст 57 лет). Аналогично с нашей работой выявлены ассоциации МПК в L1–L4 и ШБ с возрастом и ИМТ, а связь между уровнем МК в сыворотке и МПК отсутствовала. К сходным выводам пришли X. Zhao и соавт. [15], оценившие связь между уровнем МК и МПК у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом 2-го типа: возраст и ИМТ оказались разнонаправленными независимыми факторами, влиявшими на развитие ОП, а уровень МК не влиял ни положительно, ни отрицательно на МПК и развитие ОП.

Содержание МК в сыворотке крови может по-разному влиять на состояние костей в зависимости от индивидуальных обстоятельств, и существует множество других параметров, связанных с состоянием костей, и неизвестных факторов, которые могут оказать потенциальное влияние на здоровье пациента. Трудно определить независимые факторы, влияющие на МПК, и определить механизмы их действия, поскольку состояние костей коррелирует с метаболическим статусом. В настоящем исследовании концентрация МК позитивно коррелировала с ОТ ( $p < 0,001$ ), уровнем глюкозы ( $p = 0,010$ ) и общего холестерина ( $p = 0,005$ ). В когортном исследовании 811 здоровых людей с избыточным весом или ожирением была обнаружена независимая значимая положительная корреляция между уровнем МК и метаболическим синдромом [16]. В другом исследовании, в котором изучались факторы риска ГУ у женщин в постменопаузе, сообщалось, что уровень триглицеридов и ОТ коррелируют с уровнем МК в сыворотке крови [17].

Ограничением исследования было проведение работы только на группе женщин в постменопаузе, однако это было сделано с целью создания однородной выборки, а изучение ассоциаций уровня МК и состояния костной ткани у мужчин и молодых женщин требует отдельных исследований.

### Заключение

Таким образом, представленное исследование продемонстрировало отсутствие ассоциации между уровнем МК

и ОП у женщин в постменопаузе. Независимыми факторами, влияющими на наличие ОП, в этой группе являлись только возраст и ИМТ.

Исследование выполнено в рамках поисковой научной темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный номер 123041800013-3).

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Agidigbi TS, Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3576. doi: 10.3390/ijms20143576
- Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, Brandi ML, Vincenzini MT. Oxidative stress in bone remodeling: Role of antioxidants. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):209-216. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209
- Kaushal N, Vohora D, Jalali RK, Jha S. Review of the literature examining the association of serum uric acid with osteoporosis and mechanistic insights into its effect on bone metabolism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(3):259-273. doi: 10.2174/1871530318666181102115106
- Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018;484:150-163. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.046
- Shen X, Zhang M, Cai H, Leslie WD, Lix LM, Jiang D, et al. Associations of global biomarkers of oxidative stress with osteoporosis, bone microstructure and bone turnover: Evidence from human and animal studies. *Bone.* 2024;183:117077. doi: 10.1016/j.bone.2024.117077
- Chen F, Wang Y, Guo Y, Wang J, Yang A, Lv Q, et al. Specific higher levels of serum uric acid might have a protective effect on bone mineral density within a Chinese population over 60 years old: A cross-sectional study from northeast China. *Clin Interv Aging.* 2019;14:1065-1073. doi: 10.2147/CIA.S186500
- Chung PT, Ma HC, Huang SY, Lien HN, Ho KH, Hsu HY, et al. Association between serum uric acid levels and bone mineral density in Taiwanese elderly population. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4):3448. doi: 10.3390/ijerph20043448
- Li X, Li L, Yang L, Yang J, Lu H. No association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in US adult males: A cross sectional study. *Sci Rep.* 2021;11(1):15588. doi: 10.1038/s41598-021-95207-z
- Bonaccorsi G, Trentini A, Greco P, Tisato V, Gemmati D, Bianchi N, et al. Changes in adipose tissue distribution and association between uric acid and bone health during menopause transition. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6321. doi: 10.3390/ijms20246321
- Veronese N, Carraro S, Bano G, Trevisan C, Solmi M, Luchini C, et al. Hyperuricemia protects against low bone mineral density, osteoporosis and fractures: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(11):920-930. doi: 10.1111/eci.12677
- Ibrahim WN, Younes N, Shi Z, Abu-Madi MA. Serum uric acid level is positively associated with higher bone mineral density at multiple skeletal sites among healthy Qataris. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:653685. doi: 10.3389/fendo.2021.653685
- Lin KM, Lu CL, Hung KC, Wu PC, Pan CF, Wu CJ, et al. The paradoxical role of uric acid in osteoporosis. *Nutrients.* 2019;11(9):2111. doi: 10.3390/nu11092111
- Muka T, de Jonge EA, Kiefte-de Jong JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, et al. The Influence of serum uric acid on bone mineral density, hip geometry, and fracture risk: The Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1113-1122. doi: 10.1210/jc.2015-2446
- Kang S, Kwon D, Lee J, Chung YJ, Kim MR, Namkung J, et al. Association between serum uric acid levels and bone mineral density in postmenopausal women: A cross-sectional and longitudinal study. *Healthcare (Basel).* 2021;9(12):1681. doi: 10.3390/healthcare9121681
- Zhao X, Yu X, Zhang X. Association between uric acid and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in China: A cross-sectional inpatient study. *J Diabetes Res.* 2020;2020:3982831. doi: 10.1155/2020/3982831
- De Pergola G, Cortese F, Termine G, Melioli G, Carbonara R, Masiello M, et al. Uric acid, metabolic syndrome and atherosclerosis: The chicken or the egg, which comes first? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(3):251-259. doi: 10.2174/1871530318666180212101548
- Grygiel-Górniak B, Mosor M, Marcinkowska J, Przysławski J, Nowak J. Uric acid and obesity-related phenotypes in postmenopausal women. *Mol Cell Biochem.* 2018;443(1-2):111-119. doi: 10.1007/s11010-017-3215-6

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

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

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

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

# Клиническая характеристика псориатического артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона

Т.С. Паневин<sup>1,2</sup>, Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, Ш.Ф. Эрдес<sup>1</sup>, Р.В. Роживанов<sup>3</sup>, Е.Г. Зоткин<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, М.В. Черкасова<sup>1</sup>

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

«Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35  
<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35  
<sup>3</sup>Endocrinology Research Centre 117036, Russian Federation, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11

**Контакты:** Паневин Тарас Сергеевич, [tarasel@list.ru](mailto:tarasel@list.ru)  
**Contacts:** Taras Panevin, [tarasel@list.ru](mailto:tarasel@list.ru)

**Поступила** 18.06.2024  
**Принята** 29.10.2024

**Цель** — изучить частоту гипогонадизма у мужчин с псориатическим артритом (ПсА) и оценить его влияние на псориатический артрит и сопутствующие заболевания.

**Материалы и методы.** В одномоментное сплошное исследование включено 128 мужчин с ПсА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Пациентам выполнено определение содержания общего тестостерона с последующим разделением на подгруппы с нормальным ( $\geq 12,0$  нмоль/л) и сниженным его уровнем. Проведено межгрупповое сравнение по основным показателям, используемым в клинической ревматологической практике для оценки стадии, активности и других медико-демографических характеристик ПсА, а также по сопутствующим заболеваниям. Был выполнен анализ корреляций между уровнем общего тестостерона и некоторыми клинико-лабораторными показателями.

**Результаты.** Частота выявления сниженного уровня общего тестостерона составила 36,7%. Пациенты с дефицитом тестостерона (ДТ) были старше (средний возраст  $47,9 \pm 10,3$  и  $40,1 \pm 12,1$  года соответственно;  $p < 0,001$ ), имели больший индекс массы тела ( $31,2 \pm 5,2$  и  $27,2 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p < 0,001$ ) и чаще страдали ожирением, чем больные без ДТ (48,9% и 23,4% соответственно;  $p = 0,001$ ). Больные с ДТ по сравнению с пациентами без ДТ имели более высокий уровень глюкозы ( $5,90 \pm 1,39$  и  $5,34 \pm 0,57$  ммоль/л соответственно;  $p = 0,001$ ) и большую частоту нарушения гликемии натощак при схожей частоте сахарного диабета 2-го типа. Они характеризовались более высоким уровнем мочевого кислоты ( $402,9 \pm 99,3$  и  $354,0 \pm 81,5$  мкмоль/л соответственно;  $p = 0,003$ ) и большей частотой гиперурикемии. Отмечена меньшая доля позитивных по HLA-B27 пациентов в группе ДТ, а также большая частота III стадии сакроилиита ( $p = 0,004$ ) и меньшая амплитуда боковых сгибаний в позвоночнике ( $10,3 \pm 3,3$  и  $12,4 \pm 4,3$  см соответственно;  $p = 0,014$ ). Выявлены статистически значимые отрицательные связи уровня общего тестостерона с возрастом, индексом массы тела, уровнем глюкозы и мочевой кислоты, а также положительная связь с амплитудой боковых сгибаний и экскурсией грудной клетки.

**Заключение.** ДТ был выявлен у трети пациентов с ПсА. Он наблюдался у лиц старшего возраста и был ассоциирован с метаболическими нарушениями, а также со снижением подвижности позвоночника и наличием сакроилиита 3-й стадии.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, тестостерон, гипогонадизм, андрогенодефицит  
**Для цитирования:** Паневин ТС, Коротаева ТВ, Эрдес ШФ, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ, Глухова СИ, Черкасова МВ. Клиническая характеристика псориатического артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):627–632.

## CLINICAL AND INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS OF PSORIATIC ARTHRITIS IN MEN DEPENDING ON TESTOSTERONE LEVELS

Taras S. Panevin<sup>1,2</sup>, Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Shandor F. Erdes<sup>1</sup>, Roman V. Rozhivanov<sup>3</sup>, Evgeniy G. Zotkin<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Mariya V. Cherkasova<sup>1</sup>

**The aim** — to study the incidence of hypogonadism in men with psoriatic arthritis (PsA) and to assess its impact on PsA and comorbidities.

**Materials and methods.** A cross-sectional continuous study included 128 men with PsA who were hospitalized at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The patients underwent determination of their total testosterone levels and subsequent division into subgroups with normal ( $\geq 12.0$  nmol/l) and reduced levels. An intergroup comparison was conducted for the main indicators used in clinical rheumatology practice to assess the stage, activity, and other medical and demographic characteristics of PsA, as well as for comorbidities. A correlation analysis was performed between the level of total testosterone and some clinical and laboratory parameters.

**Results.** The incidence of reduced total testosterone levels was 36.7%. Patients with testosterone deficiency were older ( $47.9 \pm 10.3$  vs  $40.1 \pm 12.1$  years;  $p < 0.001$ ), had a higher body mass index ( $31.2 \pm 5.2$  vs  $27.2 \pm 6.1$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ) and were more often obese (48.9% vs 23.4%;  $p = 0.001$ ). They had higher mean glucose levels ( $5.9 \pm 1.39$  vs  $5.34 \pm 0.57$  mmol/l;  $p = 0.001$ ) and frequency of impaired fasting glycemia with similar frequency of type 2 diabetes mellitus. Patients with hypogonadism were characterized by higher uric acid levels ( $402.9 \pm 99.3$  vs  $354.0 \pm 81.5$   $\mu$ mol/L;  $p = 0.003$ ) and the frequency of hyperuricemia. A lower proportion of HLA-B27 positive patients was noted in the hypogonadism group, as well as a more frequent occurrence of stage III sacroiliitis ( $p = 0.004$ ) and a smaller amplitude of lateral flexion in the spine ( $10.3 \pm 3.3$  vs  $12.4 \pm 4.3$  cm;  $p = 0.014$ ). Significant negative relationships were found between total testosterone levels and age, body mass index, glucose and uric acid levels, as well as a positive relationship with the amplitude of lateral flexion and chest excursion.

**Conclusion.** Hypogonadism was detected in one third of patients with PsA. Decreased testosterone levels were observed in older individuals and were associated with metabolic disorders, as well as with decreased spinal mobility and the presence of stage III of sacroiliitis.

**Key words:** psoriatic arthritis, testosterone, hypogonadism, androgen deficiency

**For citation:** Panevin TS, Korotaeva TV, Erdes SF, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Glukhova SI, Cherkasova MV. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men depending on testosterone levels. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):627–632 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-627-632

## Введение

Псориатический артрит (ПсА) является иммуно-воспалительным ревматическим заболеванием, характеризующимся поражением суставов и осевого скелета, а также внесуставными проявлениями: псориазом, воспалительными заболеваниями кишечника и увеитом [1, 2]. За последнее десятилетие все большее число пациентов достигает целей терапии (ремиссии/минимальной активности заболевания) в связи с внедрением новых препаратов для лечения спондилоартритов — моноклональных антител к интерлейкину (ИЛ) 12/23, ИЛ-17, а также ингибиторов Янус-киназ (ЯК, Janus kinase) [3]. В то же время показано, что наличие таких сопутствующих заболеваний, как ожирение, снижает шансы достижения ремиссии.

Актуальной проблемой для пациентов с псориазом и ПсА является высокая распространенность метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются лидирующей причиной повышенной смертности этих больных. Так, по данным крупного исследования, куда вошли 114 868 пациентов с псориазом, показано, что вес более 90 кг на момент постановки диагноза псориаза и через год после нее ассоциировался с увеличением риска развития ПсА на 23–29% [4]. В швейцарском исследовании пациентов с ПсА из регистра SCQM при наблюдении с 2007 ( $n=517$ ) по 2017 г. ( $n=1245$ ) показана большая частота избыточной массы тела и ожирения по сравнению с общей популяцией. При этом максимальное возрастание частоты ожирения за 10 лет наблюдения отмечено среди мужчин (с 17,9% до 27,3% у мужчин в сравнении с ростом с 22,4% до 27,1% у женщин) [5].

Для большинства иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) характерен половой диморфизм, однако ПсА примерно одинаково часто болеют и мужчины, и женщины [2]. С учетом большого пула мужчин, страдающих ПсА, актуальным может быть изучение вопросов мужского репродуктивного здоровья. Однако данная проблема рассматривалась лишь в единичных исследованиях, которые в основном касаются вопросов фертильности [6], в то время как гипогонадизму и его влиянию на сопутствующие заболевания внимания уделено меньше.

Гипогонадизм у мужчин — это синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [7]. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без наличия серьезных хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета 2-го типа и ожирения [8]. Исследование особенностей уровня тестостерона при псориатической болезни в мировой литературе представлено в нескольких работах, изучавших как средние уровни тестостерона, так и частоту гипогонадизма у пациентов с псориазом [9–11].

Предполагается, что наличие хронического ИВРЗ может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот — наличие некомпенсированного дефицита тестостерона (ДТ) может predispose к большему риску развития или более тяжелому течению ИВРЗ [7].

**Цель** настоящего исследования — изучить частоту гипогонадизма у мужчин с псориатическим артритом и оце-

нить его влияние на течение псориатического артрита и сопутствующих заболеваний.

## Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование уровня тестостерона у 128 мужчин с достоверным диагнозом ПсА (соответствующим критериям CASPAR (CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis) 2006 г.), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с июня 2023 г. по март 2024 г. Критериями не включения являлись применение в анамнезе андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также прием препаратов тестостерона или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного тестостерона.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение уровня тестостерона проводилось на анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцария) с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys и Cobas e analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics, Швейцария). Гипогонадизм диагностировался при выявленном уровне общего тестостерона крови  $\leq 12,0$  нмоль/л. В последующем больные были разделены на подгруппы в зависимости от наличия гипогонадизма, проведен межгрупповой сравнительный анализ.

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики в программе Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). Для межгруппового сравнения количественных показателей в зависимости от нормальности распределения использовался  $t$ -критерий Стьюдента или  $U$ -критерий Манна — Уитни. Для сравнения бинарных признаков использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для изучения взаимосвязи уровня тестостерона и других количественных показателей проводился корреляционный анализ по Спирмену или Пирсону в зависимости от нормальности распределения показателя. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Средний возраст пациентов составил  $42,9 \pm 12,0$  лет. Средняя длительность заболевания — около 10 лет; 30,7% больных имели HLA-B27, характеризовались чаще высокой, реже — умеренной активностью заболевания. Периферический артрит встречался более чем у 99% пациентов, коксит — у 72%, энтезопатии — у 80%. Псориаз кожи имел место у 95%, ногтевых пластинок — у 71%. Около 44% пациентов получали терапию метотрексатом, а сульфасалазином или лефлуномидом — по 11% в каждой группе. Около 36% пациентов на текущий момент или в анамнезе применяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Большинство пациентов имели нормальную или избыточную массу тела, в то время как ожирение встречалось в 32,8% случаев, а сахарный диабет — в 7,0%. Артериальная гипертензия была выявлена у 28,1% пациентов. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, и межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне тестостерона

| Показатели                                                         | Все пациенты<br>(n=128) | Тестостерон<br>≤12,0 нмоль/л (n=47) | Тестостерон<br>>12,0 нмоль/л (n=81) | p                |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Общий тестостерон (нмоль/л), M±σ                                   | 14,3±5,6                | 9,1±2,0                             | 17,3±4,7                            | <b>&lt;0,001</b> |
| Возраст (лет), M±σ                                                 | 42,9±12,0               | 47,9±10,3                           | 40,1±12,1                           | <b>&lt;0,001</b> |
| HLA-B27+, %                                                        | 30,7                    | 14,8                                | 39,6                                | <b>0,026</b>     |
| Длительность ПсА (лет), M±σ                                        | 9,7±8,7                 | 10,6±8,2                            | 9,2±8,9                             | 0,368            |
| Стадия сакроилиита, %                                              |                         |                                     |                                     |                  |
| – 1-я стадия                                                       | 19,8                    | 12,5                                | 23,7                                | 0,124            |
| – 2-я стадия                                                       | 42,8                    | 37,5                                | 45,8                                | 0,36             |
| – 3-я стадия                                                       | 23,1                    | 37,5                                | 15,3                                | <b>0,004</b>     |
| – 4-я стадия                                                       | 14,3                    | 12,5                                | 15,2                                | 0,673            |
| Артрит, %                                                          | 99,2                    | 97,9                                | 100,0                               | 0,190            |
| Коксит, %                                                          | 71,9                    | 66,0                                | 75,3                                | 0,256            |
| Энтезит, %                                                         | 80,2                    | 80,0                                | 80,3                                | 0,973            |
| Дактилит, %                                                        | 38,6                    | 39,1                                | 38,3                                | 0,923            |
| Активность, %                                                      |                         |                                     |                                     |                  |
| – низкая                                                           | 1,8                     | 2,2                                 | 1,2                                 | 0,133            |
| – умеренная                                                        | 14,2                    | 8,7                                 | 18,5                                | 0,196            |
| – высокая                                                          | 85,0                    | 89,1                                | 80,3                                | 0,661            |
| BASDAI, M±σ                                                        | 5,4±1,6                 | 5,7±1,4                             | 5,3±1,6                             | 0,208            |
| DAPSA, M±σ                                                         | 36,5±18,2               | 40,9±21,8                           | 34,4±16,0                           | 0,110            |
| СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й процентиля]                             | 16,0 [6,0; 39,0]        | 18,0 [8,0; 44,0]                    | 12,0 [6,0; 32,0]                    | 0,092            |
| СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]                             | 5,5 [2,0; 16,3]         | 7,4 [3,2; 16,8]                     | 4,9 [1,6; 16,3]                     | 0,185            |
| Псориаз кожи, %                                                    | 95,3                    | 97,8                                | 93,8                                | 0,307            |
| Псориаз ногтей, %                                                  | 70,9                    | 69,6                                | 71,6                                | 0,807            |
| Сопутствующие заболевания, %                                       |                         |                                     |                                     |                  |
| – артериальная гипертензия                                         | 28,1                    | 31,9                                | 25,9                                | 0,292            |
| – сахарный диабет 2-го типа                                        | 7,0                     | 10,6                                | 4,9                                 | 0,224            |
| – ожирение                                                         | 32,8                    | 48,9                                | 23,4                                | <b>0,001</b>     |
| – остеопороз                                                       | 0,8                     | 2,1                                 | 0,0                                 | 0,190            |
| Индекс массы тела (кг/м²), M±σ                                     | 28,7±6,1                | 31,2±5,2                            | 27,2±6,1                            | <b>&lt;0,001</b> |
| Ротация ШОП (°), M±σ                                               | 63,7±21,0               | 63,8±16,6                           | 63,7±22,9                           | 0,973            |
| Ротация ШОП <70°, %                                                | 41,9                    | 52,9                                | 36,6                                | 0,113            |
| Расстояние «подбородок – грудина» (см), Ме [25-й; 75-й процентиля] | 0,0 [0,0; 1,5]          | 0,0 [0,0; 1,0]                      | 0,5 [0,0; 2,0]                      | 0,114            |
| Расстояние «подбородок – грудина» >0 см, %                         | 49,4                    | 40,0                                | 54,4                                | 0,202            |
| Экскурсия грудной клетки (см), M±σ                                 | 3,8±1,2                 | 3,6±0,8                             | 3,9±1,4                             | 0,206            |
| Экскурсия грудной клетки <5 см, %                                  | 85,4                    | 88,2                                | 84,1                                | 0,572            |
| Боковые сгибания (см), M±σ                                         | 11,7±4,1                | 10,3±3,3                            | 12,4±4,3                            | <b>0,014</b>     |
| Боковые сгибания <10 см, %                                         | 51,0                    | 63,4                                | 44,6                                | 0,075            |
| Тест Шобера (см), M±σ                                              | 3,7±1,3                 | 3,6±1,0                             | 3,8±1,5                             | 0,474            |
| Тест Шобера <4 см, %                                               | 76,2                    | 80,6                                | 73,9                                | 0,448            |
| Расстояние между лодыжками (см), M±σ                               | 88,9±14,0               | 89,6±12,4                           | 88,7±14,8                           | 0,777            |
| Расстояние между лодыжками <100 см, %                              | 68,0                    | 64,5                                | 69,7                                | 0,609            |
| Гемоглобин (г/л), M±σ                                              | 144,5±16,1              | 143,2±17,1                          | 145,2±15,5                          | 0,502            |
| Железо сыворотки (мкмоль/л), M±σ                                   | 15,4±8,6                | 13,6±7,4                            | 17,4±9,76                           | 0,380            |
| Глюкоза (ммоль/л), M±σ                                             | 5,55±0,99               | 5,9±1,39                            | 5,34±0,57                           | <b>0,001</b>     |
| Гипергликемия натощак, %                                           | 15,6                    | 27,7                                | 8,6                                 | <b>0,004</b>     |
| Общий холестерин (ммоль/л), M±σ                                    | 4,96±1,1                | 5,12±1,2                            | 4,87±1,04                           | 0,240            |
| ЛПНП (ммоль/л), M±σ                                                | 3,31±0,93               | 3,42±1,09                           | 3,18±0,72                           | 0,570            |
| Триглицериды (ммоль/л), M±σ                                        | 1,5±0,85                | 1,59±1,02                           | 1,43±0,71                           | 0,595            |
| Гипертриглицеридемия, %                                            | 12,9                    | 14,3                                | 11,8                                | 0,834            |
| Мочевая кислота (мкмоль/л), M±σ                                    | 371,8±91,1              | 402,9±99,3                          | 354,0±81,5                          | <b>0,003</b>     |
| Гиперурикемия, %                                                   | 59,7                    | 75,6                                | 50,6                                | <b>0,007</b>     |
| СКФ (CKD-EPI, мл/мин/1,73), M±σ                                    | 105,9±18,9              | 99,6±20,9                           | 109,7±16,7                          | <b>0,003</b>     |

**Примечание:** ПсА – псориатический артрит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ШОП – шейный отдел позвоночника; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

## Результаты

Частота ДТ составила 36,7%. По результатам проведенного сравнительного анализа между подгруппами с нормальным и сниженным уровнем тестостерона отмечено, что пациенты с ДТ были старше ( $47,9 \pm 10,3$  и  $40,1 \pm 12,1$  года соответственно;  $p < 0,001$ ), имели больший индекс массы тела ( $31,2 \pm 5,2$  и  $27,2 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p < 0,001$ ) и чаще страдали ожирением, чем больные без ДТ (48,9% и 23,4% соответственно;  $p = 0,001$ ). Больные с ДТ по сравнению с пациентами без ДТ имели более высокий средний уровень глюкозы ( $5,9 \pm 1,39$  и  $5,34 \pm 0,57$  ммоль/л соответственно;  $p = 0,001$ ) и большую частоту нарушения гликемии натощак (27,7% и 8,6% соответственно;  $p = 0,004$ ) при схожей частоте сахарного диабета (СД) 2-го типа ( $p = 0,224$ ). Кроме того, пациенты с гипогонадизмом характеризовались более высоким уровнем мочевой кислоты ( $402,9 \pm 99,3$  и  $354,0 \pm 81,5$  мкмоль/л соответственно;  $p = 0,003$ ) и большей частотой гиперурикемии (75,6% и 50,6%;  $p = 0,007$ ). Не выявлено статистически значимых различий в отношении длительности и активности ПсА, клинических особенностей ПсА за исключением меньшей доли позитивных по HLA-B27 пациентов в группе ДТ (14,8% и 39,6% соответственно;  $p = 0,026$ ), большей частоты III стадии сакроилиита ( $p = 0,004$ ) и меньшей амплитуды боковых сгибаний в позвоночнике ( $10,3 \pm 3,3$  и  $12,4 \pm 4,3$  см соответственно;  $p = 0,014$ ). Кроме того, при ДТ отмечалась тенденция к более высокой скорости оседания эритроцитов ( $p = 0,092$ ).

При проведении корреляционного анализа (табл. 2) выявлена умеренная отрицательная связь между индексом массы тела и уровнем общего тестостерона ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,001$ ), а также слабая отрицательная связь с возрастом ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,005$ ), уровнями глюкозы ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,001$ ) и мочевой кислоты ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,002$ ). Кроме того, отмечена слабая положительная связь с амплитудой боковых сгибаний ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,01$ ) и экскурсией грудной клетки ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,012$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании впервые изучена частота гипогонадизма у мужчин с ПсА и проведен сравнительный анализ особенностей подгруппы пациентов с ПсА и гипогонадизмом. Показано наличие лабораторных признаков гипогонадизма (снижение уровня тестостерона  $< 12,0$  нмоль/л) у каждого третьего пациента с ПсА, что значительно выше в сравнении с популяционной распространенностью (4–6%) [12]. Основными факторами, ассоциированными с повышением частоты гипогонадизма, являются возраст и избыточная масса тела, что было отражено в настоящем исследовании: пациенты с гипогонадизмом были старше и имели более высокий индекс массы тела, а также в 2 раза чаще страдали ожирением.

Взаимосвязь между уровнем андрогенов и некоторыми ревматическими заболеваниями отмечена и другими авторами. Так, гипогонадизм у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, ассоциировался с повышенным риском развития ревматоидного артрита и системной красной волчанки [13]. Следует отметить, что оба вышеуказанных заболевания характеризуются преобладанием женщин, в то время как для ПсА не характерен половой диморфизм.

**Таблица 2.** Корреляция основных количественных показателей с уровнем тестостерона

| Показатели                        | R (p)                    |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Возраст                           | <b>-0,25 (0,005)</b>     |
| Длительность ПсА                  | -0,11 (0,204)            |
| BASDAI                            | -0,11 (0,219)            |
| DAPSA                             | -0,15 (0,167)            |
| ЧБС                               | 0,04 (0,701)             |
| ЧПС                               | 0,01 (0,954)             |
| СОЭ                               | -0,05 (0,542)            |
| С-реактивный белок                | -0,14 (0,117)            |
| Расстояние «подбородок – грудина» | 0,11 (0,317)             |
| Ротация ШОП                       | 0,04 (0,688)             |
| Экскурсия грудной клетки          | <b>0,25 (0,012)</b>      |
| Боковые сгибания                  | <b>0,26 (0,01)</b>       |
| Тест Шобера                       | 0,02 (0,819)             |
| Расстояние между лодыжками        | 0,02 (0,878)             |
| ИМТ                               | <b>-0,48 (&lt;0,001)</b> |
| Гемоглобин                        | 0,06 (0,474)             |
| Глюкоза                           | <b>-0,3 (0,001)</b>      |
| Мочевая кислота                   | <b>-0,28 (0,002)</b>     |
| СКФ                               | <b>0,19 (0,033)</b>      |
| Общий холестерин                  | -0,1 (0,273)             |
| ЛПНП                              | 0,11 (0,648)             |
| Триглицериды                      | -0,09 (0,615)            |
| Железо сыворотки                  | -0,03 (0,918)            |

**Примечание:** ПсА – псориатический артрит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ШОП – шейный отдел позвоночника; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП – липопротеины низкой плотности

В патогенезе ряда ревматических заболеваний важную роль играет повышение синтеза провоспалительных цитокинов, в то время как при гипогонадизме может увеличиваться количество жировой ткани, макрофаги и адипоциты которой также способны продуцировать эти соединения. С другой стороны, такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), способны снижать выработку тестостерона, оказывая влияние на ось «гипоталамус – гипофиз – яичко», а также непосредственно в клетках Лейдига за счет угнетения активности ферментов стероидогенеза и активации ароматазы. Кроме того, снижение уровня тестостерона сопровождается активацией врожденного иммунитета, в частности пути аутовоспаления NF- $\kappa$ B [5]. Напротив, терапия тестостероном оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов, угнетая экспрессию молекул адгезии, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в различных типах клеток [14].

В недавнем исследовании на основе отечественного регистра пациентов с ПсА среди 956 больных, 43% из которых – мужчины, показано, что мужской пол был ассоциирован с большей частотой рентгенологически достоверного сакроилиита, более высоким индексом активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), а также более частым назначением ГИБП. В то же время

вовлеченность энтезисов, площадь поражения кожных покровов псориазом, а также частота коморбидных метаболических нарушений у мужчин были статистически значимо меньше, чем у женщин [15]. В нашем исследовании получены данные о большей частоте сакроилиита 3-й стадии, а также меньшей амплитуде боковых сгибаний в позвоночнике при ДТ, что требует дальнейшего изучения данной закономерности.

Изучение взаимосвязи ДТ и развития ПсА представлены описаниями клинических случаев пациентов с тяжелым нелеченным гипогонадизмом [16].

В итальянском исследовании 10 пациентов с АС или ПсА ( $n=5/5$ ; средний возраст  $28,7 \pm 8,6$  года) и 20 пациентов сопоставимой по возрасту группы контроля средние уровни гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)) при спондилоартритах были статистически значимо выше, а уровень общего тестостерона – ниже (медиана  $14,2 [9,9; 18,1]$  и  $20,4 [18,1; 22,5]$  нмоль/л соответственно;  $p < 0,01$ ). После 1 года лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  уровни тестостерона и гонадотропина были сопоставимы с исходными показателями группы контроля [17].

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в отношении активности, рентгенологической стадии и особенностей течения ПсА, а также класса функциональной недостаточности в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем тестостерона. Меньшие показатели бокового сгибания в позвоночнике и экскурсии грудной клетки при гипогонадизме могут быть связаны как с выраженностью синдесмофитов, так и с наличием более выраженного абдоминального ожирения, что может уменьшать объем движений.

Интересно отсутствие взаимосвязи между активностью ПсА и уровнем тестостерона, что может быть обусловлено однородной госпитальной выборкой с преобладанием высокой воспалительной активности заболевания у большинства пациентов. В исследовании андрогенного статуса у 121 пациента с псориазом было показано, что индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), оценивающий тяжесть и распространенность псориаза, имел отрицательную статистически значимую связь с уровнем общего тестостерона ( $r = -0,4$ ) вне зависимости от наличия/отсутствия сопутствующих метаболических нарушений [10]. Необходимо дальнейшее изучение влияния активности псориазического артрита на уровень тестостерона, а также влияния синтетических базисных противовоспалительных препаратов и ГИБП на уровень тестостерона путем проведения длительных наблюдательных исследований. Важным моментом является определение первичного фактора взаимного влияния уровня тестостерона и воспаления.

Ожирение является фактором риска снижения уровня тестостерона, а ДТ сопровождается более высоким уровнем мочевой кислоты и глюкозы [18, 19], что было отражено и по результатам нашего исследования. Пациенты с ПсА часто страдают ожирением. По данным отечественного регистра, включающего 614 пациентов с ПсА, 46%

из которых были мужчины, показана высокая частота избыточной массы тела (34,8%) и ожирения (30,5%). В нашем исследовании распространенность ожирения была схожей (32,8% в общей выборке), однако среди пациентов с ДТ этот показатель увеличивался до 48,9%. Для уточнения вклада ДТ в более высокие показатели массы тела в дальнейшем возможно проведение проспективных исследований с применением тестостерон-заместительной терапии и динамической оценки массы тела и активности заболевания на фоне ее применения.

Мы не проводили оценку клинической картины гипогонадизма, так как наиболее часто используемый для скрининга симптомов опросник AMS (Aging Males' Symptoms) по результатам предшествующих исследований показал низкую специфичность, что, вероятно, связано с наличием хронического воспалительного поражения суставов, которое может влиять как на сексуальные аспекты, так и на результаты тестирования с применением соматических и психологических вопросов в AMS [20]. Кроме того, в нашем исследовании мы не определяли уровень глобулина, связывающего половые гормоны и гонадотропинов, что планируется сделать на последующих этапах работы. Не определялись и уровни тиреотропного гормона и пролактина, при повышении которых также могут появляться лабораторные и клинические признаки гипогонадизма.

## Заключение

В представленной выборке выявлена высокая частота гипогонадизма. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма не были связаны со стадией и активностью ПсА, однако ДТ сопровождался наличием сопутствующих метаболических нарушений. Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние тестостерон-заместительной терапии в рамках зарегистрированных показаний на метаболические показатели и активность ПсА.

*Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных» № 1021051503111-9.*

## Прозрачность исследования

*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.*

## Конфликт интересов

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5): 84–88. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bockova AG, Bugrova OV, et al. Spondyloarthritis: Modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):84–88 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА, и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания

- у больных псориазическим артритом: данные Общероссийского регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):573–580. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova Elu, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: Data from the Russian register. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):573–580 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200789
3. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Трёмаскина ПО, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Результаты двухлетнего наблюдения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» когорты больных ранним псориазическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):580–586. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Tremaskina PO, Glukhova SI, Nasonov EL. 2-years outcomes of the treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):580–586 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-580-586
  4. Merola JF, Tian H, Patil D, Richardson C, Scott A, Chen YH, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis stratified by psoriasis disease severity: Retrospective analysis of an electronic health records database in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):748–757. doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.019
  5. Stirmimann M, Maul JT, Vallejo-Yagüe E, Burden AM, Moeller B, Nissen MJ, et al. OP0064 Obesity in psoriatic arthritis is increasingly affecting men and appears less dependent of socioeconomic status than in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:44. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.3678
  6. Perez-Garcia LF, Te Winkel B, Carrizales JP, Bramer W, Vorstenbosch S, van Puijenbroek E, et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):557–573. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.002
  7. Паневин ТС, Роживанов РВ, Насонов ЕЛ. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):429–443. [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Frequency and clinical characteristics. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):429–433. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202199
  8. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Роживанов РВ, Камалов АА, Мкртумян АМ, и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496–507. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtyumyan AM. Draft of Russian clinical practice guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496–507 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12817
  9. Hillary T, Gutermuth J. Should psoriasis be considered a risk factor for hypogonadism in male patients? A monocentric, prospective, observational pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017;31(4):e197–e198. doi: 10.1111/jdv.13944
  10. Allam JP, Bunzek C, Schnell L, Heltzel M, Weckbecker L, Wilschmann-Theis D, et al. Low serum testosterone levels in male psoriasis patients correlate with disease severity. *Eur J Dermatol*. 2019;29(4):375–382. doi: 10.1684/ejd.2019.3605
  11. Wilton KM, Achenbach SJ, Karmacharya P, Ernste FC, Matteson EL, Crowson CS. Erectile dysfunction in men with psoriatic arthritis: A population-based cohort study. *J Rheumatol*. 2021;48(4):527–532. doi: 10.3899/jrheum.200903
  12. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508–1516. doi: 10.1210/jc.2011-2513
  13. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, Urban RJ, Sharma G, Sheffield-Moore M, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2983–2987. doi: 10.1007/s10067-016-3330-x
  14. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313–3318. doi: 10.1210/jc.2003-031069
  15. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Петров АВ, Патрикеева ИМ, и др. Клинико-инструментальная характеристика псориазического артрита у мужчин и женщин. Данные когортного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив*. 2024;96(5):479–485. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova Elu, Gubar EE, Petrov AV, Patrikeeva IM, et al. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men and women. Data from a cohort observational study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):479–485 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2024.05.202703
  16. Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Yáñez P, et al. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res*. 2001;3(6):362–367. doi: 10.1186/ar328
  17. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, et al. Influence of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril*. 2014;101(2):359–365. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.048
  18. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: A pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl*. 2009;32(6):587–598. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x
  19. Han Y, Zhang Y, Cao Y, Yin Y, Han X, Di H, et al. Exploration of the association between serum uric acid and testosterone in adult males: NHANES 2011–2016. *Transl Androl Urol*. 2021;10(1):272–282. doi: 10.21037/tau-20-1114
  20. Кондрашов АА, Шостак НА. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):700–707. [Kondrashov AA, Shostak NA. Composition of the body in male patients with rheumatoid arthritis with account of androgenic status. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):700–707 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-700-707

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>  
 Коротаева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>  
 Эрдеc Ш.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>  
 Роживанов Р.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>  
 Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>  
 Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>  
 Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

# Оценка лабораторных показателей воспаления, инфекции и признаков субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой

А.В. Аршинов, Н.Ю. Левшин, И.Г. Маслова, А.А. Баранов, В.И. Емануйлов

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

**Контакты:** Аршинов Андрей Владимирович, a\_arshinov@mail.ru  
**Contacts:** Andrey Arshinov, a\_arshinov@mail.ru

Поступила 30.10.2022  
Принята 29.10.2024

**Цель исследования** — выявить взаимосвязь между активностью воспаления, инфекцией, функцией тромбоцитов и дислипидемией в развитии субклинического атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ).

**Материал и методы.** Обследовано 50 женщин с СКВ, медиана возраста — 52,0 [48,0–58,0] года, медиана длительности заболевания — 11,5 [6,0–22,0] лет. Контрольную группу составила 21 здоровая женщина. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), IgG антител к *Chlamydia pneumonia* (АСР), Толл-подобного рецептора (TLR, Toll like ресептор) 2, тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4) и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (АОЛПНП) определяли иммуноферментным методом. Исследовали показатели агрегации тромбоцитов, липидного спектра, толщину комплекса интима — меди (ТКИМ) общих сонных артерий.

**Результаты.** У больных СКВ по сравнению с контролем выявлено значительное увеличение ТКИМ общей сонной артерии (медиана — 1,00 [0,80–1,10] и 0,80 [0,70–0,90] мм соответственно;  $p < 0,01$ ) и ТКИМ бифуркации сонной артерии (1,10 [1,00–1,20] и 0,80 [0,70–1,10] мм соответственно;  $p < 0,01$ ), повышение концентрации СРБ (3,67 [2,17–5,92] и 0,74 [0,30–1,26] мг/л соответственно;  $p < 0,01$ ), ИЛ-6 (1,72 [1,39–2,68] и 0,60 [0,22–0,75] пг/мл соответственно;  $p < 0,01$ ). При СКВ отмечена значительная активация тромбоцитов со статистически значимым увеличением концентрации ТФ4 (медиана — 21,5 [19,80–23,28] и 18,30 [13,88–20,46] нг/мл соответственно;  $p < 0,01$ ), выраженная дислипидемия, повышение концентрации АОЛПНП (3,16 [1,45–4,60] и 1,39 [1,26–2,04] МЕ/мл соответственно;  $p < 0,01$ ). Концентрация АСР и TLR2 у пациентов с СКВ и в контроле не различалась.

**Заключение.** Ассоциация между СКВ и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, помимо традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, может быть связана с дополнительными факторами риска — воспалением и аутоиммунными процессами. Роль инфекции подлежит дальнейшему изучению.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, воспаление, тромбоциты, *Chlamydia pneumonia*, TLR2, атеросклероз

**Для цитирования:** Аршинов АВ, Левшин НЮ, Маслова ИГ, Баранов АА, Емануйлов ВИ. Оценка лабораторных показателей воспаления, инфекции и признаков субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):633–639.

## ASSESSMENT OF LABORATORY INDICATORS OF INFLAMMATORY, INFECTION AND INDICATORS OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Andrey V. Arshinov, Nikolay Yu. Levshin, Irina G. Maslova, Andrey A. Baranov, Vladislav I. Emanuylov

**The aim** of the study was to reveal the relationship between the activity of inflammation, the infectious component, platelet function and dyslipidemia, in the development of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

**Material and methods.** Fifty women with SLE at the age of 52.0 [48.0–58.0] years and disease duration — 11.5 [6.0–22.0] years were examined. The control group consisted of 21 healthy women. The concentration of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin 6 (IL-6), IgG antibodies to *Chlamydia pneumonia* (at IgG CP), the level of Toll-like receptor (TLR2), platelet factor 4 (PF4) and antibodies to oxidized high-density lipoproteins (at oxLDL) were determined by enzyme immunoassay. Platelet aggregation indices, lipid spectrum, intima-media thickness (IMT) of common carotid arteries were investigated.

**Results.** A significant increase in IMT of the common carotid artery (1.00 [0.80–1.10] and 0.80 [0.70–0.90] mm, respectively;  $p < 0.01$ ) and TKIM of the carotid bifurcation (1.10 [1.00–1.20] and 0.80 [0.70–1.10] mm, respectively;  $p < 0.01$ ), increased hsCRP concentration (3.67 [2.17–5.92] and 0.74 [0.30–1.26] mg/L, respectively;  $p < 0.01$ ), IL-6 (1.72 [1.39–2.68] and 0.60 [0.22–0.75] pg/mL, respectively;  $p < 0.01$ ). Significant platelet activation was noted in SLE: significant increase in TF4 concentration (21.5 [19.80–23.28] and 18.30 [13.88–20.46] ng/mL, respectively;  $p < 0.01$ ), marked dyslipidemia, increased concentration of oxLDL (3.16 [1.45–4.60] and 1.39 [1.26–2.04] kp, respectively;  $p < 0.01$ ). At IgG CP concentration and TLR2 values in patients with SLE did not differ from controls.

**Conclusion.** In addition to traditional risk factors for the development of cardiovascular disease, the association between SLE and subclinical atherosclerotic lesions of the vascular wall can be explained by additional risk factors — inflammation and autoimmune processes. The role of the infectious component is for further study.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, inflammation, platelets, chlamydia pneumonia, TLR2, atherosclerosis

**For citation:** Arshinov AV, Levshin NYu, Maslova IG, Baranov AA, Emanuylov VI. Assessment of laboratory indicators of inflammatory, infection and indicators of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):633–639 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-633-639

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, чередованием обострений и ремиссий [1, 2]. В течении болезни можно выделить характерную «бимодальность». Так, в первые три года после постановки диагноза преимущественной причиной, определяющей тяжесть течения и смертность пациентов, являются поражение почек и инфекции. Однако причиной второго пика смертности, через 4–20 лет после постановки диагноза, преимущественно являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3]. Распространенность ишемической болезни сердца у пациентов с СКВ варьирует от 3,8% до 16% [4].

Традиционные факторы риска, связанные с атеросклерозом, такие как курение, диабет, повышенный индекс массы тела (ИМТ), дислипидемия или гипертензия, также присутствуют у пациентов с СКВ. Однако высокую частоту ишемических событий, наблюдаемую до сих пор, нельзя объяснить только традиционными факторами риска, поскольку атеросклеротический процесс ускоряется у пациентов с СКВ из-за сложного взаимодействия традиционных и воспалительных механизмов. Более того, СКВ сама по себе является независимым фактором риска развития эндотелиальной дисфункции и ускоренного течения атеросклероза [4, 5].

Необходимо отметить, что в то время как смертность от всех причин при СКВ за последние десятилетия значительно снизилась в связи с улучшением мониторинга больных и применения эффективной иммуносупрессивной терапии, частота их гибели от ССЗ сохраняется на высоком уровне, и ССЗ остаются ведущей причиной смерти пациентов [6, 7]. Однако механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении.

**Целью** исследования является анализ взаимосвязи между активностью воспаления, инфекцией, функцией тромбоцитов и дислипидемией в развитии субклинического атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой.

## Материалы и методы

В исследование включено 50 больных СКВ (все женщины). Медиана возраста составила 52,0 [48,0–58,0] года, медиана длительности заболевания на момент исследования — 11,5 [6,0–22,0] лет. В контрольную группу включена 21 практически здоровая женщина, сопоставимая по возрасту с больными СКВ.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия; женский пол; возраст  $\geq 18$  лет; диагноз СКВ, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). Критерии исключения: антифосфолипидный синдром; наличие тяжелых интеркуррентных инфекций; прием на момент исследования статинов или их отмена менее чем за 6 месяцев до включения; прием на момент исследования антиагрегантов.

Степень активности СКВ определяли по рекомендациям В.А. Насоновой [8, 9]. Среди наблюдаемых больных СКВ преобладали пациенты с подострым и хроническим течением (67,5%) и минимальной степенью активности (55%);

медиана счета по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 4,5 [4,0; 7,0] балла.

Среди поражений кожи и слизистых оболочек наиболее часто встречались фотосенсибилизация (14%) и «сосудистая бабочка» (16%). Алопеция и трофические язвы обнаружены у 22% и 4% пациентов соответственно. Синдром Рейно выявлен в 22% случаев. Вовлечение суставов отмечалось у 52% больных, преимущественно по типу артралгий. Поражение почек (преимущественно мочевого синдрома) выявлено у 54% больных (табл. 1).

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика больных системной красной волчанкой (n=50)

| Признаки                  | Количество больных |    |
|---------------------------|--------------------|----|
|                           | n                  | %  |
| Фотосенсибилизация        | 7                  | 14 |
| «Сосудистая бабочка»      | 8                  | 16 |
| Алопеция                  | 11                 | 22 |
| Трофические расстройства  | 2                  | 4  |
| Миалгии                   | 14                 | 28 |
| Артрит/артралгии          | 26                 | 52 |
| Синдром Рейно             | 11                 | 22 |
| Поражение почек           | 27                 | 54 |
| Поражение нервной системы | 8                  | 16 |
| Анемия                    | 15                 | 30 |
| Лейкопения                | 4                  | 8  |
| Тромбоцитопения           | 7                  | 14 |

Все больные СКВ на момент исследования получали глюкокортикоиды в дозе 5–10 мг/сут. в пересчете на преднизолон. 8% пациентов принимали цитостатики (азатиоприн), 26% — нестероидные противовоспалительные препараты (не более 3 месяцев), 11% — аминохинолиновые препараты. На момент госпитализации 34% больных получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 42% — бета-блокаторы.

Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводилось методом нефелометрии, интерлейкина 6 (ИЛ-6) — количественным ультрачувствительным иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора реагентов, антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (АОЛПНП) и тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4) — методом иммуноферментного анализа согласно инструкции фирмы-производителя. Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводилось *in vitro* с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов BIOLA-230LA (ООО НПФ «Биола», Россия) по методу G.V.R. Born. В качестве индуктора агрегации использовали: 5 мкМ аденозин-5'-дифосфата (АДФ) производства «Технология-Стандарт» (Барнаул). Определение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) производилось селективным ФС-методом с использованием коммерческих реактивов; триглицеридов — ферментативным фотометрическим методом с применением теста с глицерол-3-фосфатоксидазой, с использованием коммерческих реактивов; общего холестерина (ХС) — ферментативным фотометрическим методом, человеческого Толл-подобного рецептора 2 (TLR2, Toll like receptor 2) — количественным ультрачувствительным

иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора реагентов, IgG антител к *Chlamydia pneumoniae* (АСР) — иммуноферментным методом с использованием тест-системы «Chlamydia pneumoniae-IgG».

Атеросклеротическое поражение сосудов выявляли с помощью ультразвукового дуплексного сканирования в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) и в области бифуркации ОСА (БСА), справа и слева в режиме реального времени, оценивая толщину комплекса интима — медиа (ТКИМ) в мм, используя линейный датчик с диапазоном частот 12–5 МГц, ультразвуковой аппарат Philips Envisor с HD (Philips, Нидерланды). ТКИМ определяли как расстояние между поверхностью интимы и медиа-адвентиции. Значение ТКИМ, проанализированное в нашем исследовании, представляло собой среднюю ТКИМ как левой, так и правой сонных артерий. Бляшка определялась как величина ТКИМ более 1,5 мм или очаговое утолщение интимы в медиальной части более чем на 50% окружающей площади [10, 11].

Статистический анализ данных проводился с помощью статистического пакета Statistica версии 10.0 (StatSoft Inc., США) с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях. Сравнение двух независимых групп в зависимости от вида распределения количественного признака проведено с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. При анализе связей двух признаков применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена ( $R$ ). Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили].

## Результаты

Не отмечено статистически значимых различий между пациентами с СКВ и группой контроля по количеству эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина и триглицеридов (табл. 2).

У пациентов с СКВ в сравнении с контролем, отмечалось статистически значимое увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня СРБ, а также ИЛ-6 (табл. 2). Кроме того, при СКВ наблюдалось статистически значимое повышение концентрации общего ХС и ХС ЛПНП, а также снижение содержания ХС ЛПВП. При этом у больных СКВ зафиксировано значительное увеличение концентрации АОЛПНП по сравнению с группой контроля (медиана — 3,16 [1,45; 4,60] и 1,39 [1,26; 2,04] МЕ/мл соответственно;  $p < 0,01$ ).

Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ явилось статистически значимое увеличение показателя агрегации с АДФ (ПААДФ) по сравнению с контрольной группой (67,20 [55,60; 86,70] и 51,90 [49,60; 52,70] соответственно;  $p < 0,01$ ). Значения ПААДФ имели статистически значимые корреляции с ТКИМ БСА ( $R=0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем СРБ ( $R=0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

Повышение агрегации тромбоцитов происходило одновременно с увеличением уровня ТФ4. Так, его концентрация в плазме больных СКВ статистически значимо превышала контрольные значения (медиана — 21,5 [19,80; 23,28] и 18,30 [13,88; 20,46] нг/мл соответственно;  $p < 0,01$ ) (рис. 1). Концентрация ТФ4 у больных СКВ статистически значимо коррелировала с СОЭ ( $R=0,32$ ;  $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Характеристика лабораторных показателей больных системной красной волчанкой в сравнении с группой контроля

| Показатели                                   | Больные СКВ (n=50)      | Контроль (n=21)          | p     |
|----------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$   | 4,16 [3,87; 4,47]       | 3,91 [3,69; 4,36]        | >0,05 |
| Гемоглобин, г/л                              | 125,5 [116,0; 133,0]    | 124,0 [118,0; 136,0]     | >0,05 |
| Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$       | 7,25 [5,2; 9,4]         | 6,6 [5,0; 7,5]           | >0,05 |
| Количество тромбоцитов, $\times 10^9/л$      | 253,5 [212,0; 314,0]    | 264,0 [194,0; 308,0]     | >0,05 |
| СОЭ, мм/ч                                    | 21,0 [18,0; 26,0]       | 10,0 [7,0; 14,0]         | <0,01 |
| Общий ХС, ммоль/л                            | 6,63 [5,93; 7,12]       | 4,9 [4,50; 5,10]         | <0,01 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л                             | 3,50 [3,05; 4,57]       | 3,1 [2,29; 3,24]         | <0,01 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л                             | 1,17 [0,88; 1,30]       | 1,32 [1,24; 1,37]        | <0,01 |
| Триглицериды, ммоль/л                        | 1,52 [1,20; 1,98]       | 1,75 [1,38; 1,90]        | >0,05 |
| Коэффициент атерогенности                    | 4,75 [4,10; 7,10]       | 2,45 [2,40; 2,70]        | <0,01 |
| СРБ, мг/л                                    | 3,67 [2,17; 5,92]       | 0,74 [0,30; 1,26]        | <0,01 |
| ИЛ-6, пг/мл                                  | 1,72 [1,39; 2,68]       | 0,60 [0,22; 0,75]        | <0,01 |
| АО ЛПНП, МЕ/мл                               | 3,16 [1,45; 4,60]       | 1,39 [1,26; 2,04]        | <0,01 |
| ТФ4, нг/мл                                   | 21,5 [19,80; 23,28]     | 18,30 [13,88; 20,46]     | <0,01 |
| ПААДФ, %                                     | 67,20 [55,60; 86,70]    | 51,90 [49,60; 52,70]     | <0,01 |
| TLR2, пг/мл                                  | 635,71 [357,14; 978,50] | 451,535 [352,045; 775,0] | >0,05 |
| IgG АСР, кп                                  | 0,06 [0,04; 0,12]       | 0,04 [0,02; 0,07]        | >0,05 |
| ТКИМ ОСА, мм                                 | 1,00 [0,80; 1,10]       | 0,80 [0,70; 0,90]        | <0,01 |
| ТКИМ БСА, мм                                 | 1,10 [1,00; 1,20]       | 0,80 [0,70; 41,10]       | <0,01 |
| Количество атеросклеротических бляшек, л (%) | 10 (20)                 | 1 (5)                    | <0,05 |

**Примечание:** СКВ — системная красная волчанка; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; ИЛ-6 — интерлейкин 6; АОЛПНП — антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности; ТФ4 — тромбоцитарного фактора 4; ПААДФ — показатель агрегации с аденозин-5-дифосфатом; TLR2 — Толл-подобный рецептор 2 (Toll like receptor 2); АСР — антитела к *Chlamydia pneumoniae*; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; ОСА — общая сонная артерия; БСА — бифуркация общей сонной артерии; данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе

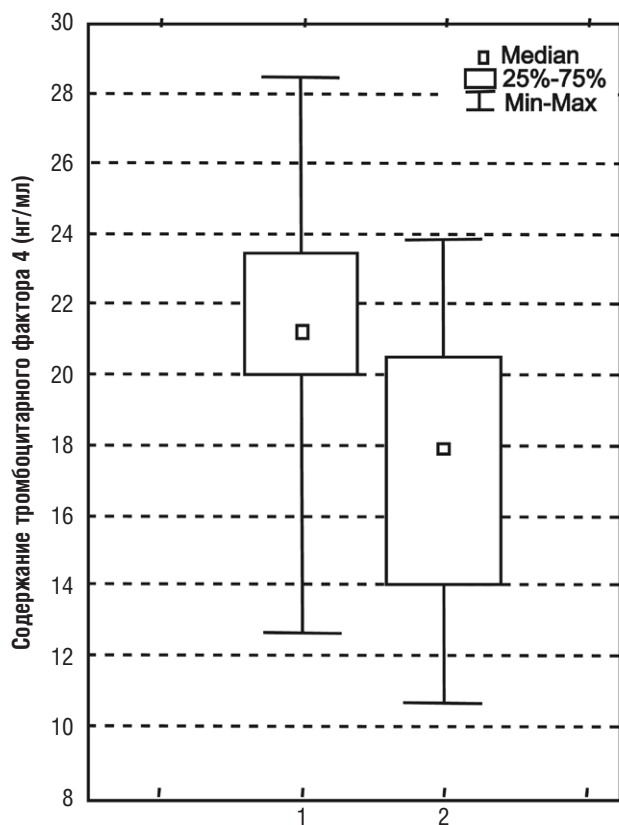


Рис. 1. Содержание тромбоцитарного фактора 4 в крови больных системной красной волчанкой (1) и у здоровых лиц (2) ( $p < 0,05$ )

Концентрация TLR2 у пациентов с СКВ и в контроле существенно не различалась, ее медиана составила соответственно 635,7 [357,1; 978,5] и 451,54 [352,05; 775,0] пг/мл ( $p > 0,05$ ). У больных СКВ отмечена статистически значимая корреляция уровня TLR2 с содержанием окисленных (ок) ЛПНП ( $R=0,34$ ;  $p < 0,05$ ), ТКИМ ОСА ( $R=0,32$ ;  $p < 0,05$ ) и СОЭ ( $R=0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

Концентрация IgG ACP у пациентов с СКВ и в контроле не различалась, ее медиана составляла соответственно 0,07 [0,04; 0,12] и 0,04 [0,02; 0,07] кп ( $p > 0,05$ ).

При СКВ отмечалось статистически значимое увеличение ТКИМ. Так, у больных СКВ медиана ТКИМ ОСА составила 1,00 [0,80; 1,10] мм, ТКИМ БСА — 1,10 [1,00; 1,20] мм, а в контроле — соответственно 0,80 [0,70; 0,90] ( $p < 0,01$ ) и 0,80 [0,70; 1,10] мм ( $p < 0,01$ ).

Кроме того, у больных СКВ обнаружено увеличение количества атеросклеротических бляшек по сравнению с группой контроля (20% и 5% соответственно;  $p < 0,05$ ). ТКИМ БСА при СКВ статистически значимо коррелировала с возрастом пациентов ( $R=0,38$ ;  $p < 0,05$ ), значением ПААДФ ( $R=0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем ИЛ-6 ( $R=0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных СКВ выявлено статистически значимое увеличение ТКИМ сонной артерии и количества атеросклеротических бляшек по сравнению с контролем. Одновременно у пациентов с СКВ зафиксировано статистически значимое повышение уровня лабораторных маркеров воспаления, агрегации тромбоцитов, концентрации АОЛПНП и явления дислипидемии. Повышения содержания TLR2 и IgG ACP не отмечено.

## Обсуждение

Проанализировав полученные результаты, можно отметить, что у больных СКВ действуют механизмы, характерные для атерогенеза: секреция воспалительных цитокинов, активация тромбоцитов, нарушение синтеза и обмена липидов, увеличение ТКИМ и формирование атеросклеротических бляшек.

Подтверждением активации процессов воспаления явилось повышение СОЭ, уровня СРБ и концентрации ИЛ-6. При проведении корреляционного анализа отмечена связь СОЭ и уровня СРБ с активацией агрегации тромбоцитов у больных СКВ. Обнаружена корреляция между СОЭ и концентрацией ТФ4 ( $R=0,32$ ;  $p < 0,05$ ), между концентрацией СРБ и ПААДФ ( $R=0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

Концентрация ИЛ-6, ассоциирующегося, по данным литературы [12], с увеличением активности воспаления, изменением липидного профиля и выраженностью атеросклеротических проявлений у больных СКВ, статистически значимо коррелировала с уровнем СРБ ( $R=0,63$ ;  $p < 0,05$ ), числом тромбоцитов ( $R=0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и ТКИМ БСА ( $R=0,30$ ;  $p < 0,05$ ). ИЛ-6 способствует внутриклеточному накоплению окЛПНП в макрофагах. В ответ на стимуляцию окЛПНП тромбоциты выделяют большое количество ТФ4, который вызывает фенотипические изменения в макрофагах, приводящие к увеличению их проатерогенного потенциала, делая их более восприимчивыми к формированию пенных клеток [13].

Одна из важных функций ХС ЛПВП заключается в предотвращении окисления липидов низкой плотности. Окисленные ХС ЛПНП легче проникают в макрофаги, делая их проатерогенными. Параоксоназа — фермент, связанный с ХС ЛПВП, играет ключевую роль в предотвращении окисления ХС ЛПНП. Воспаление и инфекция уменьшают экспрессию параоксоназы 1 в печени, что приводит к снижению ее активности в организме. Отмечено, что уровень параоксоназы снижен у пациентов с ревматоидным артритом, СКВ и при инфекции [14]. ЛПНП транспортируются в стенку артерии по градиенту концентрации. Затем эти захваченные ХС ЛПНП накапливают дополнительные реактивные перекисные соединения кислорода. Когда критический порог перекисных соединений достигнут, ХС ЛПНП становятся окисленными, заканчивается формирование специфических провоспалительных окисленных липидов — окЛПНП. Под влиянием окЛПНП активированный эндотелий интенсивно продуцирует фактор активации тромбоцитов, тканевой фактор, ИЛ-6 и ИЛ-8 [15].

Повышение уровня АОЛПНП, которое было описано в общей популяции, в некоторых исследованиях рассматривается как предиктор инфаркта миокарда и прогрессирования атеросклероза. Роль АОЛПНП у больных СКВ остается менее выясненной. В единичных исследованиях была отмечена ассоциация уровня АОЛПНП с активностью болезни при СКВ по SLEDAI, развитием субклинического атеросклероза, увеличением ТКИМ [16–18].

В соответствии с имеющимися данными литературы, в нашем исследовании у пациентов с СКВ зафиксировано значительное увеличение уровня АОЛПНП. Уровень АОЛПНП у больных СКВ превышал значения в группе контроля.

Взаимодействие тромбоцитов с окЛПНП приводит к активации тромбоцитов, выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития

атеросклероза. [19]. Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ в нашем исследовании явилось статистически значимое увеличение ПААДФ ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля. Его значение статистически значимо коррелировало с ТКИМ БСА и уровнем СРБ.

Повышение агрегации тромбоцитов происходило одновременно с увеличением уровня ТФ4, экскретируемого в процессе их активации. Так, содержание ТФ4 в плазме больных СКВ было выше, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ). В свою очередь ТФ4 является важным медиатором атерогенеза, и повышение его концентрации связано с выраженностью атеросклеротического поражения. Он взаимодействует с ХС ЛПНП, ингибируя деградацию их рецептора и способствуя поглощению окЛПНП макрофагами [20]. Его концентрация коррелирует с повреждением сосудистой стенки и проявлениями атеросклероза [21]. Можно констатировать, что тромбоциты облегчая миграцию лейкоцитов играют решающую роль в формировании и прогрессировании атеросклероза, а также отрицательно влияют на стабильность атеросклеротической бляшки [22, 23]. В нашем исследовании концентрация ТФ4 у больных СКВ статистически значимо коррелировала с СОЭ.

Молекулы, полученные из нейтрофилов в процессе воспаления, в свою очередь способствуют активации тромбоцитов посредством нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET, neutrophil extracellular traps) через TLR4 тромбоцитов. TLR не могут непосредственно индуцировать активацию тромбоцитов, но они усиливают активацию, стимулируемую ядерным фактором  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B), тромбосаном, АДФ и аденозинтрифосфатом [20, 24]. Так, у пациентов с острым коронарным синдромом отмечено повышение уровня TLR1, 2, 4, 6 тромбоцитов [25]. Активированные TLR2 ускоряют развитие атеросклероза путем иницирования сигнальных каскадов, кульминацией которых являются выработка провоспалительных цитокинов и активация адаптивного иммунитета [26]. Инфицирование *S. pneumoniae* может индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов через TLR2 [27]. Ассоциация TLR2 и рецептора хемокинов CXCR4 необходима для ускорения развития атеросклероза, вызванного *S. pneumoniae*, путем индуцирования миграции сосудистых гладкомышечных клеток (vSMC, vascular smooth muscle cells). Через инфицирование моноцитов, полученных из альвеол, *S. pneumoniae* может переноситься из легких на стенку сосуда, а затем инфицировать vSMC и развиваться в них. Это вызывает фенотипические изменения, а также пролиферацию и миграцию vSMC [28], способствуя тем самым развитию атеросклероза [29]. В нашем исследовании концентрация TLR2 у пациентов с СКВ была повышена, хотя статистически значимых различий их содержания при СКВ и в контроле отмечено не было.

Одним из чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов является ультразвуковая каротидная сонография [30]. Данный метод позволяет судить о развитии субклинического атеросклероза у больных СКВ [31].

В нашем исследовании отмечено, что, несмотря на сопоставимый возраст женщин в группе СКВ и в кон-

троле, у пациенток с СКВ отмечалось статистически значимое увеличение ТКИМ, которое вместе с наличием атеросклеротических бляшек является признаком развития субклинического атеросклероза [32, 33]. Так, у больных СКВ ТКИМ ОСА и ТКИМ БСА превышали соответствующие показатели в группе контроля. ТКИМ БСА при СКВ статистически значимо коррелировала с возрастом пациентов, ПААДФ и уровнем ИЛ-6.

Таким образом, у больных СКВ выявлено статистически значимое увеличение ТКИМ сонной артерии по сравнению с контролем. Данные изменения ассоциировались с повышением уровня маркеров воспаления. Кроме того, у пациентов с СКВ отмечена значительная активация тромбоцитов. Несмотря на имеющиеся тенденции, участие TLR и *S. pneumoniae* в формировании атеросклеротического повреждения сосудистой стенки не нашло своего подтверждения. Данный механизм атерогенеза нуждается в дальнейшем изучении.

### Заключение

Актуальность проблемы, связанной с факторами риска ССЗ у больных СКВ, не вызывает сомнения. Аутоиммунное воспаление является основным фактором в развитии атеросклероза у данной категории больных. Анализируя полученные результаты, можно отметить, что повышение уровня маркеров воспаления у больных СКВ сочеталось с характерным для субклинического атеросклероза увеличением ТКИМ и количества атеросклеротических бляшек. Полученные результаты согласуются с мнением авторов, рассценивающих воспаление как один из компонентов патогенеза атеросклероза и рассматривающих СКВ как модель его раннего развития. Активация агрегации тромбоцитов и дислипидемия, отмеченные у больных СКВ в нашем исследовании, также соответствуют имеющейся концепции развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Сообщения об участии инфекции и, в частности, *Chlamidia pneumoniae* в развитии субклинического атеросклероза обусловили определение АСР и TLR2 в обследованной группе больных. Однако повышения их концентрации у пациентов с СКВ в нашем исследовании не было отмечено. Таким образом роль инфекции подлежит дальнейшему изучению.

Подтверждением выраженности воспаления у пациентов с СКВ было, в частности, значительное увеличение концентрации ИЛ-6, являющееся важным маркером риска повышенной смертности от ССЗ, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве предиктора развития сердечно сосудистых осложнений у пациентов с СКВ.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
2. Drosos GC, Konstantonis G, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Lipid management in systemic lupus erythematosus according to risk classifiers suggested by the European Society of Cardiology and disease-related risk factors reported by the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2023;9(1):e002767. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002767
3. 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
4. Guzmán-Martínez G, Marañón C. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers. *Front Immunol*. 2022;(13):974826. doi: 10.3389/fimmu.2022.974826
5. Reiss AB, Jacob B, Ahmed S, Carsons SE, DeLeon J. Understanding accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Toward better treatment and prevention. *Inflammation*. 2021;44(5):1663-1682. doi: 10.1007/s10753-021-01455-6
6. Yazdany J, Pooley N, Langham J, Nicholson L, Langham S, Emberton N, et al. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(2):e001247. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001247
7. Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, Kirichenko TV. Macrophage dysfunction in autoimmune rheumatic diseases and atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4513. doi: 10.3390/ijms23094513
8. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.)].
9. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2013;2(51):186-200. [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186-200 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-648
10. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917-933. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.021
11. Chen C, Li T, Zhu X, Yuan Y, Wang Y. Haemoglobin A1c variability is independently associated with carotid intima media thickness and plaque in type 2 diabetes: A retrospective, cross-sectional study. *Endocr J*. 2023;70(9):891-900. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0134
12. López P, Rodríguez-Carrio J, Martínez-Zapico A, Pérez-Álvarez ÁI, Suárez-Díaz S, Mozo L, et al. Low-density granulocytes and monocytes as biomarkers of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(7):1752-1764. doi: 10.1093/rheumatology/keaa016
13. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128:1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
14. Tanhapour M, Miri A, Vaisi-Raygani A. Synergism between apolipoprotein E4 allele and paraoxonase (PON1) 55-M allele is associated with risk of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2018;37:971-977. doi: 10.1007/s10067-017-3859-3
15. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini RV, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5245308. doi: 10.1155/2020/5245308
16. Ye Y, Wu T, Zhang T, Han J, Habazi D, Saxena R, et al. Elevated oxidized lipids, anti-lipid autoantibodies and oxidized lipid immune complexes in active SLE. *Clin Immunol*. 2019;205:43-48. doi: 10.1016/j.clim.2019.05.004
17. Wirestam L, Jönsson F, Enocsson H, Svensson C, Weiner M, Wetterö J, et al. Limited association between antibodies to oxidized low-density lipoprotein and vascular affection in patients with established systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8987. doi: 10.3390/ijms24108987
18. Blachut D, Przywara-Chowaniec B, Tomasik A, Kukulski T, Morawiec B. Update of potential biomarkers in risk prediction and monitoring of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus to prevent cardiovascular disease. *Biomedicines*. 2023;11(10):2814. doi: 10.3390/biomedicines11102814
19. Obermayer G, Afonyushkin T, Binder CJ. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):418-428. doi: 10.1111/jth.13925
20. Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory mediators of platelet activation: Focus on atherosclerosis and COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11170. doi: 10.3390/ijms222011170
21. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7
22. Gremmel T, Ay C, Riedl J, Kopp CW, Eichelberger B, Koppensteiner R, et al. Platelet-specific markers are associated with monocyte-platelet aggregate formation and thrombin generation potential in advanced atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):615-621. doi: 10.1160/TH15-07-0598
23. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw KC, Volf I, Schabbauser G, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):571-580. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302919
24. Reshetnyak T, Nurbaeva K. The role of neutrophil extracellular traps (NETs) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13581. doi: 10.3390/ijms241713581
25. Hally KE, La Flamme AC, Larsen PD, Harding SA. Platelet Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated platelet activation in acute myocardial infarction. *Thromb Res*. 2017;158:8-15. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.031
26. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7
27. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(14):2751-2769. doi: 10.1007/s00018-020-03453-7
28. Xue L, Liang YH, Gao YY, Wang XJ. Clinical study of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with coronary heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):110. doi: 10.1186/s12872-019-1099-y
29. Miao G, Zhao X, Wang B, Zhang L, Wang G, Zheng N, et al. TLR2/CXCR4 coassociation facilitates *Chlamydia pneumoniae* infection-induced atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(6):H1420-H1435. doi: 10.1152/ajpheart.00011.2020
30. Бойцов СА, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА, Сергиенко ИВ, Драпкина ОМ, Семенова АЕ, и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-86. [Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, Sergienko IV, Drapkina OM, Semenova AE, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovasc Ther Prev*. 2012;11(3):82-86 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86

31. Peng J, Dönnies P, Ardoin SP, Schanberg LE, Lewandowski L. Atherosclerosis progression in the APPLE trial can be predicted in young people with juvenile-onset systemic lupus erythematosus using a novel lipid metabolomic signature. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(3):455-468. doi: 10.1002/art.42722
32. Попкова ТВ, Панафидина ТА, Новикова ДС, Александрова ЕН, Новиков АА, Новоселова ТЕ, и др. Значение маркеров воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(6):646-653. [Popkova TV, Panafidina TA, Novikova DS, Aleksandrova EN, Novikov AA, Novoselova TE, et al. Role of inflammation markers in development of atherosclerosis and its complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6): 646-653 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-646-53
33. Oliveira CB, Mariana JK. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):309-324. doi: 10.1007/s00281-022-00922-y

**Аршинов А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-8163>  
**Левшин Н.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4846-4931>  
**Маслова И.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-814X>  
**Баранов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>  
**Емануйлов В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5716-3423>

# Факторы прогрессирования коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Результаты двухлетнего динамического наблюдения

Е.М. Агафонова, Ш. Эрдес, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, А.В. Смирнов

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

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

**Контакты:** Агафонова Екатерина Михайловна,  
**busy89@mail.ru**  
**Contacts:**  
Ekaterina Agafonova,  
**busy89@mail.ru**

Поступила 01.08.2024  
Принята 29.10.2024

Коксит является одним из наиболее частых внеаксиальных проявлений аксиального спондилоартрита (аксСпА) в России. По данным исследований, проведенных в Российской Федерации, основным фактором, приводящим к инвалидизации пациентов с аксСпА, является коксит.

**Целью** нашего исследования является изучение факторов, влияющих на рентгенологическое прогрессирование коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом.

**Материал и методы.** Было проведено проспективное когортное исследование 77 пациентов (23 женщины, 54 мужчины) с аксСпА, соответствующих критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г., наблюдавшихся не менее 2 лет, с клиническими и/или инструментальными признаками коксита. Через 2 года пациенты повторно прошли полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование (магнитно-резонансная томография и обзорный снимок таза). У всех больных определялся индекс BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index) для каждого тазобедренного сустава (ТБС). Для оценки поражения ТБС использовали суммарную стадию рентгенологического коксита, для оценки скорости рентгенологического прогрессирования коксита — ранее разработанную формулу. Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке — медиану, минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для оценки статистической значимости различий между анализируемыми группами применялся U-критерий Манна — Уитни. Для обнаружения взаимосвязанных параметров определялось евклидово расстояние с помощью кластерного анализа по методу одиночной связи. Для обнаружения связи клинических проявлений аксСпА и рентгенологического прогрессирования коксита был проведен кластерный анализ основных параметров.

**Результаты и обсуждение.** Медианы значений лабораторных показателей активности воспаления — скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка — исходно были высокими (20,0 мм/ч и 14,5 мг/л соответственно). Кроме того, на момент включения в исследование 75% из 77 больных имели периферический артрит. Функциональный индекс (BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) исходно составлял в среднем 3,3, возраст пациентов —  $30,8 \pm 7,7$  года, длительность болезни —  $74,0 \pm 90,3$  мес. Позитивными по HLA-B27 были 72 (94%) больных. У всех пациентов определялся индекс BASRI-hip для каждого ТБС. В ходе проведенного анализа было показано, что наиболее тесно взаимосвязанными группами параметров являются высокая клиническая активность заболевания, скорость рентгенологического прогрессирования коксита и суммарная стадия рентгенологического коксита (евклидово расстояние — 100). Стоит также отметить, что связь лабораторных показателей воспаления с индексами активности болезни выражена относительно слабо, как и со структурными повреждениями при аксСпА.

**Заключение.** Фактором, влияющим на развитие и прогрессирование коксита при аксСпА, является совокупность таких признаков, как высокая клиническая активность заболевания, наличие периферического артрита и мужской пол.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, коксит, скорость прогрессирования

**Для цитирования:** Агафонова ЕМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Демина АБ, Смирнов АВ. Факторы прогрессирования коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Результаты двухлетнего динамического наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):640–645.

## FACTORS OF COXITIS PROGRESSION IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. RESULTS OF A TWO-YEAR DYNAMIC OBSERVATION

Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes, Tatiana V. Dubinina, Anastasia B. Demina, Alexander V. Smirnov

Coxitis is one of the most common extra-axial manifestations of axial spondyloarthritis in Russia. According to studies conducted in the Russian Federation, the main factors leading to disability of patients with axial spondylitis (acSpA) is coxitis.

**The aim** of our study was to evaluate the factors of radiographic progression of coxitis in patients with axial spondylitis.

**Material and methods.** A prospective cohort study was conducted of 77 patients (23 women, 54 men) with axSpA (ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) criteria, 2009), observed for at least 2 years, with clinical and/or instrumental signs of coxitis. After 2 years, the patients again underwent a complete clinical, laboratory and instrumental examination (magnetic resonance imaging and pelvic survey). In all patients, the BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology) Hip Index was determined for each hip joint (HJ). To assess the damage to the hip joint, the total stage of radiographic coxitis was used, to assess the rate of radiographic coxitis progression — a previously developed formula. To describe the data and their variability with a normal distribution of the feature, the arithmetic mean and standard deviation were used, and with an abnormal distribution of the feature or a small sample — the median, minimum and maximum values, interquartile range (Me [25th; 75th percentiles]). To assess the significance of differences between the analyzed groups, the Mann — Whitney U-test was used. To detect interrelated parameters,

the Euclidean distance was determined using cluster analysis using the single linkage method. To detect the relationship between the clinical manifestations of axSpA and the radiographic progression of coxitis, a cluster analysis of the main parameters was performed.

**Results and discussion.** The median values of laboratory inflammation parameters — erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) — were high at baseline (20.0 mm/h and 14.5 mg/l, respectively). As for other clinical manifestations of the disease, 75% of 77 patients had peripheral arthritis at the time of inclusion in the study. The functional index of patients (BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) was 3.3 at baseline. The average age of patients was  $30.8 \pm 7.7$  years with an average disease duration of  $74.0 \pm 90.3$  months. 72 (94%) patients were positive for HLA-B27. The BASRI Hip Index was assessed for each hip joint in all patients. The analysis showed that the most closely interrelated groups of clinical parameters are high clinical activity of the disease, the rate of radiographic progression of coxitis and the total stage of radiographic coxitis (Euclidean distance 100). It is also worth noting that the relationship between laboratory parameters of inflammation and disease activity indices is relatively weak, as well as with structural damage in axSpA.

**Conclusion.** Factors influencing the development and progression of coxitis in axSpA are a combination of such signs as high clinical activity of the disease, the presence of peripheral arthritis and male gender.

**Key words:** axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, coxitis, rate of progression

**For citation:** Agafonova EM, Erdes Sh, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV. Factors of coxitis progression in patients with axial spondyloarthritis. Results of a two-year dynamic observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6): 640–645 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-640-645

В настоящее время аксиальный спондилоартрит (аксСпА) подразделяется на два клинических варианта: рентгенологический аксСпА, который диагностируется на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев [1] и по сути является анкилозирующим спондилитом (АС), и нерентгенологический аксСпА, при котором отсутствуют рентгенологические изменения в крестцово-подвздошных суставах. АС — хроническое прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся отсутствием ревматоидного фактора и наличием воспаления осевого скелета, а также — нередко — периферических суставов, энтезисов, глаз, кожи и кишечника. АС — одна из наиболее известных форм спондилоартрита (СпА), при котором воспалительная активность приводит к значительным изменениям в позвоночнике, выявляемым на рентгенограммах. Рентгенологический сакроилиит является ключевым отличительным признаком АС, хотя пациенты обычно сообщают о таких симптомах, как боль в спине, за несколько лет до появления рентгенологических изменений [2].

АС обычно начинается у людей моложе 45 лет, которые находятся в самом продуктивном возрасте. После начала заболевания у них наблюдаются нарастающая функциональная недостаточность, значительная потеря трудоспособности и снижение качества жизни. Поэтому АС является важной проблемой здравоохранения и социально-экономической сферы. Помимо поражения позвоночника, при АС также могут вовлекаться периферические суставы, в том числе тазобедренные (ТБС). Воспаление ТБС (коксит) является одним из характерных проявлений АС. Нередким результатом поражения ТБС при АС является быстрое нарастание потери их функции и ранняя инвалидизация пациентов. Частота тотального эндопротезирования ТБС в странах Европы варьирует от 0,17 до 8% [3], а в России достигает практически 9% [4].

ТБС является наиболее труднодоступным для физического обследования и анатомически сложно устроенным суставом. В клинической практике врачам для первичной диагностики поражений ТБС в основном приходится ориентироваться на жалобы больного (боль и ограничение подвижности) и данные рентгенологического обследования.

Однако стойкие болевые ощущения чаще возникают при выраженных рентгенологических изменениях, а волнообразность течения и отсутствие возможности объективного осмотра сустава усложняют диагностику. Поэтому диагноз нередко устанавливается уже при наличии

необратимых рентгенологических изменений, которые требуют эндопротезирования ТБС, и до настоящего времени не выяснено, какие факторы приводят к поражению ТБС.

**Целью** нашего исследования стало изучение факторов, влияющих на рентгенологическое прогрессирование коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом.

## Материал и методы

В анализ включены 77 пациентов (23 женщины и 54 мужчины), наблюдавшихся в течение 2 лет, соответствующих критериям аксСпА (ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society, 2009) и имевших при включении в исследование клинические и/или инструментальные признаки коксита. АС, согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), выявлен у 66 (86%) из них, а у остальных диагностирован нерентгенологический аксСпА. На каждого больного заполняли специальную тематическую карту (демографические данные, анамнез заболевания, оценка клинических проявлений СпА, включая поражения аксиального скелета, периферических суставов, энтезисов, глаз, кожи и кишечника). У всех пациентов определяли высокочувствительным методом уровень С-реактивного белка (СРБ), и методом Вестергена — скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также 1 раз в 6 месяцев выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) ТБС по общепринятой методике [5]. Оценку активности заболевания и функционального статуса проводили согласно международным и отечественным рекомендациям [6]. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Рентгенографию костей таза проводили в соответствии с ранее опубликованными рекомендациями [7]. Все рентгенограммы ТБС оценивали независимо друг от друга два эксперта — ревматолог и рентгенолог. Для определения тяжести рентгенологических признаков поражения ТБС использовали индекс BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index) [8]. Ранее нами был разработан показатель для оценки прогрессирования поражения ТБС [9] — суммарная стадия рентгенологического коксита (сспК), которая рассчитывалась исходно и каждые 12 месяцев наблюдения путем определения суммы стадий коксита по индексу BASRI-hip в левом и правом ТБС. В свою очередь

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исходно и через 2 года после начала наблюдения

| Параметры                              | Исходно (n=77)   | Через 2 года (n=77) | p     |
|----------------------------------------|------------------|---------------------|-------|
| BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]     | 4,5 [3,2; 5,9]   | 2,2 [1,6; 5,0]      | 0,004 |
| BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]      | 2,4 [0,9; 4,8]   | 1,3 [0,3; 2,8]      | 0,006 |
| ASDAS-CPB, Me [25-й; 75-й перцентили]  | 2,8 [2,1; 4,2]   | 2,0 [1,0; 2,4]      | 0,02  |
| СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили] | 20 [8; 33]       | 8 [4; 16]           | 0,001 |
| СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили] | 14,5 [3,4; 34,4] | 5,0 [0,9; 13,6]     | 0,008 |
| Периферический артрит, n (%)           | 58 (75)          | 30 (39)             | 0,002 |
| BASRI hip>2, n (%)                     | 19 (25)          | 48 (62)             | 0,004 |
| Боль в ТБС, n (%)                      | 66 (86)          | 48 (62)             | 0,2   |

**Примечание:** BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS-CPB – Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; BASRI-hip – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index; ТБС – тазобедренный сустав

для вычисления скорости прогрессирования рентгенологических изменений ТБС за год применялась следующая формула:  $\text{Ск-прК} = (\text{сскРК } 2 - \text{сскРК } 1) / \text{период наблюдения (годы)}$ , где: Ск-прК – скорость прогрессирования рентгенологических проявлений коксита; сскРК 1 – исходное значение сскРК; сскРК 2 – конечное значение сскРК.

Все больные, включенные в исследование, принимали стероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 37 (48%) из них получали также базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а 27 (37%) – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), причем 16 из них применяли их в сочетании с БПВП. После 2 лет наблюдения ГИБП получали 44 (57%) пациента. Влияние терапии на коксит при аксСпА описано нами ранее [10].

Статистический анализ проводился непараметрическими методами с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке – медиану, минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для оценки статистической значимости различий между анализируемыми группами применялся U-критерий Манна – Уитни. Для обнаружения взаимосвязанных параметров определялось евклидово расстояние с помощью кластерного анализа по методу одиночной связи.

Динамика показателей активности заболевания, функционального состояния пациентов и отдельных клинических проявлений представлена в таблице 1.

## Результаты

Возраст пациентов составил в среднем  $30,8 \pm 7,7$  года, длительность болезни –  $74,0 \pm 90,3$  мес. Позитивными по HLA-B27 были 72 (94%) больных. Как показано в таблице 1, за 2 года наблюдения у больных снизилась активность заболевания: медианы значений лабораторных показателей воспаления – СОЭ и уровня СРБ – исходно составляли 20,0 мм/ч и 14,5 мг/л, а спустя 2 года – 8,0 мм/ч и 5,0 мг/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Медиана индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) за 2 года активного наблюдения уменьшилась с 4,5 до 2,2 ( $p < 0,05$ ). Медиана индекса ASDAS-CPB (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с определением уровня СРБ) в начале исследования была высокой и составляла 2,8, а через 2 года снизилась до 2,0 ( $p < 0,05$ ).

Для обнаружения связи клинических проявлений аксСпА и рентгенологического прогрессирования коксита был проведен кластерный анализ основных параметров (рис. 1). В первую группу наиболее связанных параметров вошли скорость рентгенологического прогрессирования коксита и сскРК (евклидово расстояние  $< 20$ ).

Во второй группе связанных показателей были индексы активности заболевания BASDAI и ASDAS-CPB, а также связанная с ними функциональная недостаточность (индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), евклидово расстояние  $< 20$ ). Данные две группы признаков также связаны между собой: евклидово расстояние  $< 30$ . Следует отметить, что лабораторные показатели воспаления (СОЭ и СРБ), возраст пациентов, а также длительность заболевания оказались слабо связанными между собой (евклидово расстояние  $> 100$ ). Относительно слабо также выражена связь лабораторных показателей воспаления с индексами активности болезни и со структурными повреждениями при аксСпА.

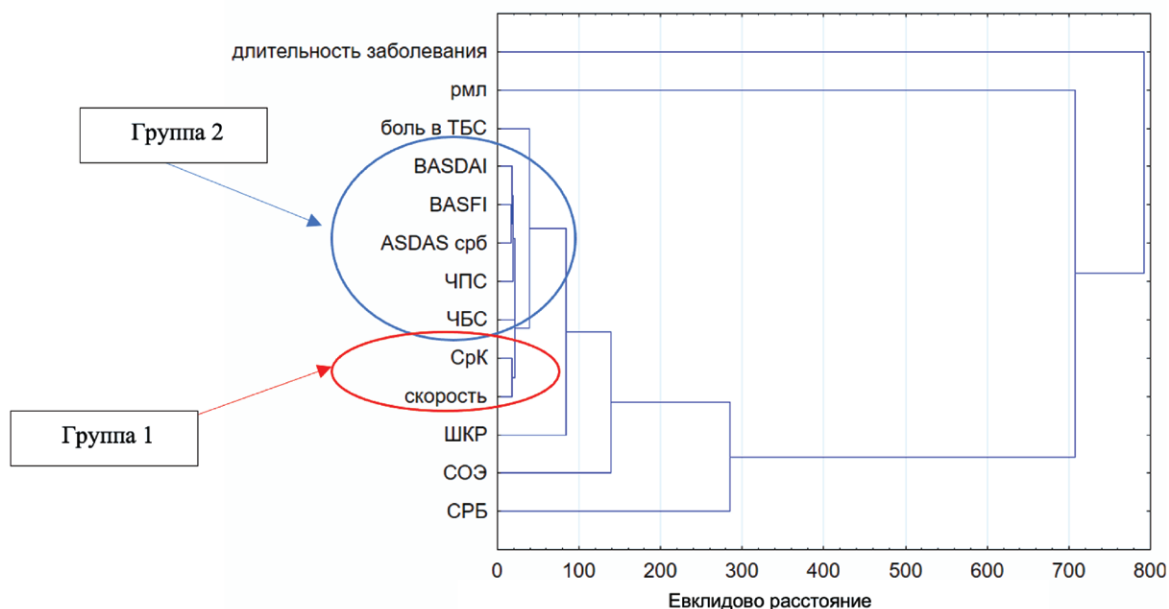
Наиболее тесно связанными группами симптомов являются клинические параметры активности болезни, наличие периферического артрита и структурные изменения в ТБС.

Принято решение о проведении дополнительного анализа данных в зависимости от пола пациентов в течение 2 лет наблюдения. Анализ изменения клинических параметров за 2 года показан в таблице 2.

При включении в исследование женщины и мужчины были практически одного возраста: его медиана составила 29 лет как среди женщин, так и среди мужчин ( $p > 0,05$ ). Длительность заболевания также существенно не различалась, и ее медиана составила у мужчин 36, а у женщин – 48 месяцев ( $p > 0,05$ ). У мужчин частота рентгенологических изменений ТБС была выше, чем у женщин (26 и 4% соответственно;  $p < 0,05$ ). Клинические признаки коксита выявлены у 85% мужчин и 91% женщин, при этом медиана уровня боли по числовой рейтинговой шкале у женщин и мужчин составила 3 ( $p > 0,05$ ). При УЗИ признаки коксита были выявлены у 78% женщин и 79% мужчин, при этом медиана шеечно-капсулярного расстояния (ШКР) составила 7,5 мм у мужчин и 7,4 мм у женщин ( $p > 0,05$ ). Стоит отметить, что индекс активности BASDAI у женщин был статистически значимо выше, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ).

Через 2 года после начала наблюдения у мужчин статистически значимо чаще, чем у женщин, сохранялись МРТ-признаки воспаления, такие как остеоит ( $n=36$  – 66% и  $n=10$  – 41% соответственно) и синовит ( $n=17$  – 31% и  $n=0$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Кластерный анализ основных показателей аксСпА  
Одиночная связь (метод ближнего соседа)

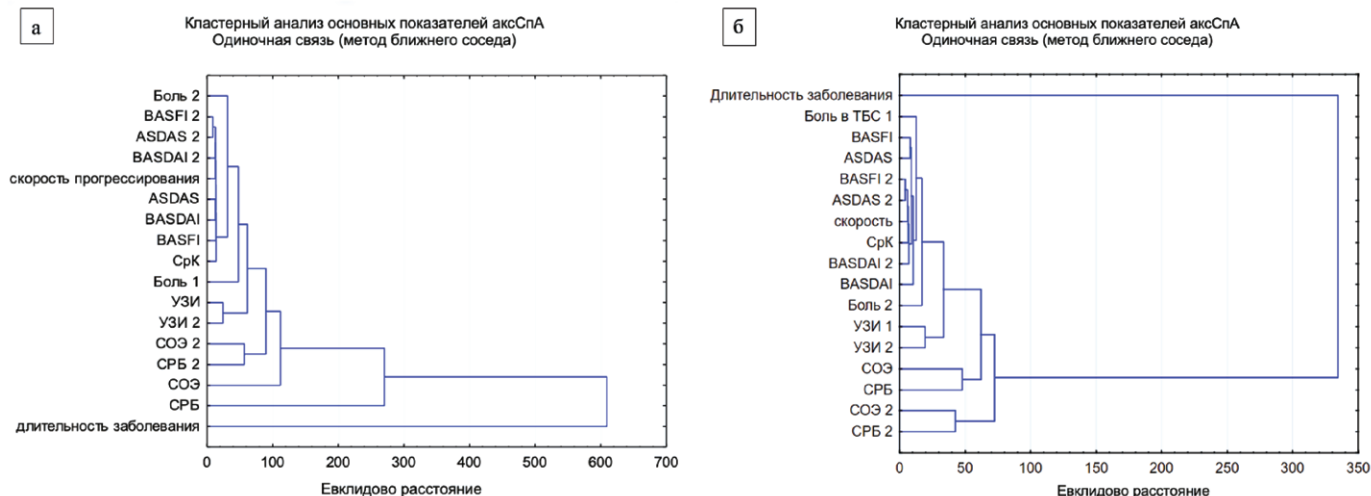


**Рис. 1.** Евклидово расстояние между основными клиническими проявлениями коксита при аксиальном спондилоартрите (аксСпА): РМЛ – расстояние между лодыжками; ТБС – тазобедренный сустав; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS-СРБ – Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; СрК – стадия рентгенологического коксита; ШКР – шейно-капсулярное расстояние в тазобедренном суставе; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика мужчин и женщин с аксиальным спондилоартритом на момент включения и через 2 года

| Показатели                                            | Мужчины<br>(n=54) | Женщины<br>(n=23) | p      | Мужчины,<br>через 2 года | Женщины,<br>через 2 года | p      |
|-------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|--------------------------|--------------------------|--------|
| Периферический артрит, n (%)                          | 37 (68)           | 21 (91)           | >0,05  | 21 (39%)                 | 9 (37%)                  | >0,05  |
| Энтезиты, n (%)                                       | 35 (64)           | 16 (69)           | >0,05  | 28 (52%)                 | 9 (37%)                  | >0,05  |
| BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]                    | 4,2 [2,5; 5,6]    | 5,5 [4,2; 7,4]    | <0,05* | 2,0 [1,0; 4,7]           | 2,0 [1,0; 4,2]           | >0,05  |
| ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 2,7 [1,9; 4,9]    | 3,4 [0,7; 4,8]    | >0,05  | 2,0 [1,3; 2,4]           | 1,2 [1,0; 2,3]           | >0,05  |
| СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]                | 30 [8; 35]        | 25 [15; 33]       | >0,05  | 8 [4; 20]                | 9 [4; 10]                | >0,05  |
| СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                | 14,1 [4,2; 50,1]  | 14,8 [5,6; 28,9]  | >0,05  | 5,7 [2,0; 15,7]          | 1,6 [0,6; 6,0]           | >0,05  |
| BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]                     | 2,3 [0,6; 5,2]    | 3,1 [1,6; 4,6]    | >0,05  | 1,9 [0,4; 2,8]           | 0,8 [0,2; 1,9]           | >0,05  |
| Клинические признаки коксита, n (%)                   | 45 (85)           | 21 (91)           | >0,05  | 37 (68%)                 | 13 (54%)                 | >0,05  |
| Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]         | 3 [2; 5]          | 3 [2; 4]          | >0,05  | 1 [0; 3]                 | 2 [0; 3]                 | >0,05  |
| Рентгенологический коксит (BASRI hip>2), n (%)        | 14 (26)           | 1 (4)             | <0,05* | 37 (68%)                 | 11 (45%)                 | >0,05  |
| УЗИ коксит, n (%)                                     | 42 (79)           | 18 (78)           | >0,05  | 35 (65%)                 | 10 (41%)                 | >0,05  |
| ШКР (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]                  | 7,5 [6,5; 7,9]    | 7,4 [6,5; 8,4]    | >0,05  | 6,2 [5,3; 6,8]           | 7,2 [5,8; 7,6]           | <0,05* |
| МРТ коксит, n (%)                                     | 52 (98)           | 23 (100)          | >0,05  | 39 (72%)                 | 10 (41%)                 | <0,05* |
| МРТ остеоит, n (%)                                    | 24 (45)           | 10 (43)           | >0,05  | 17 (31%)                 | 0 (0%)                   | <0,05* |
| МРТ синовит, n (%)                                    | 51 (96,2)         | 23 (100)          | >0,05  | 36 (66%)                 | 10 (41%)                 | <0,05* |
| Скорость прогрессирования, Ме [25-й; 75-й перцентили] | 0,2 [0; 0,6]      | 0,2 [0; 0,4]      | >0,05  | 0,5 [0; 1]               | 0,5 [0; 1]               | >0,05  |
| Терапия ГИБП, n (%)                                   | 16 (29)           | 11 (47)           | >0,05  | 33 (61%)                 | 15 (65%)                 | >0,05  |

**Примечание:** BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ – Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ТБС – тазобедренный сустав; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; BASRI hip – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index; УЗИ – ультразвуковое исследование; ШКР – шейно-капсулярное расстояние; МРТ – магнитно-резонансная томография; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты



**Рис. 2.** Евклидово расстояние между основными клиническими проявлениями коксита при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) у женщин (а) и мужчин (б): ТБС – тазобедренный сустав; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS-СРБ – Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; СрК – стадия рентгенологического коксита; ШКР – шейно-капсулярное расстояние в тазобедренном суставе; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; 1 – значения показателей на момент включения; 2 – значения показателей через 2 года

Другие показатели у мужчин и женщин через 2 года от начала наблюдения не различались.

Для обнаружения связи клинических проявлений аксСпА и рентгенологического прогрессирования коксита был проведен кластерный анализ основных параметров среди женщин (рис. 2а) и мужчин (рис. 2б). В ходе анализа было показано, что наиболее тесно связанной группой были такие параметры, как скорость рентгенологического прогрессирования коксита и ссрК (евклидово расстояние <20). Во второй группе связанных показателей были индексы активности заболевания BASDAI и ASDAS-СРБ на момент включения и через 2 года от начала наблюдения, а также связанная с ними функциональная недостаточность (индекс BASFI, евклидово расстояние <20). Данные две группы признаков также связаны между собой: евклидово расстояние <30. Следует отметить, что лабораторные показатели воспаления (СОЭ и СРБ), возраст пациентов, а также длительность заболевания оказались слабо связанными между собой (евклидово расстояние >100). Стоит также отметить, что связь лабораторных показателей воспаления с индексами активности болезни выражена относительно слабо, как и со структурными повреждениями при аксСпА как у женщин, так и у мужчин.

В ходе дополнительного анализа были получены схожие результаты показавшие, что наиболее тесно связанными группами симптомов являются признаки клинической активности болезни и структурные изменения ТБС. Стоит также отметить, что активность заболевания влияла и на скорость прогрессирования коксита.

### Обсуждение

Наше исследование показало, что у больных аксСпА уже в первые годы болезни могут выявляться рентгенологические признаки поражения ТБС. Предыдущие работы указывали на развитие рентгенологических признаков коксита в среднем через 5–10 лет от начала заболевания [11, 12]. Немецко-бельгийское исследование [13] показало, что мужской пол и более ранний дебют аксСпА

связаны с ускоренным рентгенологическим прогрессированием коксита. Напротив, наличие антигена HLA-B27, периферический артрит и внесуставные проявления (псориаз, увеит, воспалительные заболевания кишечника) не были статистически значимыми факторами риска развития коксита. В данном исследовании также было показано, что у пациентов с кокситом наблюдаются более выраженные функциональные нарушения, более быстрое развитие инвалидности и более тяжелое поражение позвоночника, оцениваемое по индексу BASRI spine (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Spine Index), с ограниченной подвижностью в шейном и поясничном отделах. В исследовании А. Voopen и соавт. [13] также не была обнаружена связь коксита с внеаксиальными проявлениями заболевания, включая периферический артрит, а рентгенологические изменения и клинические проявления коксита демонстрировали статистически значимую корреляцию. Однако различия в активности заболевания, оцениваемой по индексу BASDAI, между пациентами с поражением ТБС и без него не были обнаружены. Наши данные частично совпадают с результатами ранее проведенных исследований. Как и авторы этих работ, мы обнаружили связь рентгенологического прогрессирования коксита с полом и клиническими показателями активности. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии клинической активности и функциональных нарушений на скорость рентгенологических изменений в ТБС на всем протяжении болезни. Сравнительный анализ показал, что рентгенологические изменения на момент включения чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Однако за время 2-летнего наблюдения это различие исчезало. К сожалению, изучению эффективности ГИБП при АС с кокситом посвящено мало работ. В большинстве из них была зафиксирована положительная динамика не только индексов активности, но и функциональных тестов, что нашло подтверждение и в настоящей работе. Терапия ГИБП влияет на рентгенологическое прогрессирование коксита. Вероятно, более раннее назначение ГИБП у женщин привело к более медленному прогрессированию

коксит, однако данный факт требует дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований.

Таким образом, на развитие коксита при аксСпА влияет совокупность таких признаков, как высокая клиническая активность заболевания на всем его протяжении, наличие периферического артрита и мужской пол.

Также можно предположить, что терапия и постоянное наблюдение за пациентами с аксСпА оказывают позитивное влияние на течение коксита [10].

*Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы 1021051503111-9 РК 122040400031-5 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения*

*прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».*

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthr Rheum*. 1984;27:361-368.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
- Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al.; ASPECT-REGISPONDER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: Epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174
- Дубинин АО, Храмов АЭ, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ, Бялик ЕИ. Интраоперационная картина поражения тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите: данные ретроспективного анализа. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):594-598. [Dubinin AO, Khramov AE, Dubinina TV, Ilinykh EV, Bialik EI. Intraoperative picture of hip joint lesion in ankylosing spondylitis: Data from a retrospective analysis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):594-598 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-598
- Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):624-631. [Dubinina TV, Dyomina AB, Smirnov AV, Erdes ShF. Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):624-631 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-624-631
- Дубинина ТВ, Гайдук ИЗ, Голзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцев ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
- Смирнов АВ, Эрдес Ш. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значение обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):175-181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175-181 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
- MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): A new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12): 2263-2270. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:123.0.CO;2-I
- Агафонова ЕМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Румянцев ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования коксита при раннем аксиальном спондилоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):160-164. [Agafonova EM, Erdes Sh, Dubinina TV, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Assessment of coxitis progression in early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):160-164 (In Russ.)].
- Агафонова ЕМ, Эрдес Ш. Двухлетние исходы и влияние терапии на прогрессирование коксита у больных аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):587-593. [Agafonova EM, Erdes Sh. Results of two-year follow-up of patients with coxitis and axial spondyloarthritis. The effect of therapy on the progression of coxitis. Part II. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):587-593 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-587-593
- Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ, Румянцев ОА, Смирнов АВ, Пушкова ОВ, и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2012;54(5):56-63 [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, Rumyantseva OA, Smirnov AV, Pushkova OV, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1183
- Илюшина ЛВ, Ильиных ЕИ, Мазуров ВИ. Поражение тазобедренного сустава при анкилозирующем спондилите. *Доктор. Ру*. 2013;6(84):42-45. [Iljushina LV, Ilinykh EI, Mazurov VI. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Doktor.Ru*. 2013;6(84):42-45 (In Russ.)].
- Boonen A, van der Cruyssen B, de Vlam K, Steinfeld S, Ribbens C, Lenaerts J, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: Association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1249-1255. doi: 10.3899/jrheum.080831

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

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

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

Дёмина А.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

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

# Субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у больных системной красной волчанкой

Р.А. Каратеев, И.Г. Кириллова, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова

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

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

**Контакты:** Каратеев Роман Андреевич,  
[romkrat@rambler.ru](mailto:romkrat@rambler.ru)  
**Contacts:** Roman Karateev,  
[romkrat@rambler.ru](mailto:romkrat@rambler.ru)

Поступила 05.07.2024  
Принята 29.10.2024

**Цель исследования** — изучить частоту дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) и ее связь с активностью заболевания у больных системной красной волчанкой (СКВ).

**Материалы и методы.** В исследование включено 100 пациентов с СКВ, соответствующих критериям SLICC/ACR (Systemic Lupus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) 2012 г.; 87% женщин; медиана возраста — 33 [25; 40] года, длительности заболевания — 1 [1; 9] год. Включены пациенты с низкой ( $n=30$  — 30%), умеренной ( $n=45$  — 45%) и высокой ( $n=25$  — 25%) степенью активности по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000). Никто из них ранее не получал генно-инженерные биологические препараты и не имел других ревматических заболеваний и ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Все пациенты получали глюкокортикоиды (ГК) и гидроксихлорохин в разной дозировке в зависимости от активности заболевания, согласно стандартам рекомендованным Ассоциацией ревматологов России от 2021 г. Метотрексат получали 6% пациентов, азатиоприн — 14%, циклофосфамид — 3%, нестероидные противовоспалительные препараты — 81,2%. Группу контроля составили 20 здоровых лиц, не имеющих признаков ревматических заболеваний и ССЗ, сопоставимых по возрасту и полу. Всем исследуемым проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) с тканевой доплерографией и оценкой глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ методом speckle tracking.

**Результаты.** Нарушение ГПД ЛЖ наблюдалось у 65 (65%) пациентов с СКВ. В группе СКВ по сравнению с группой контроля выявлено статистически значимо более частое ухудшение показателей ГПД ЛЖ. Снижение ГПД ЛЖ наблюдалось у всех пациентов с нарушением диастолической функции миокарда. Ухудшение показателей ГПД ЛЖ у больных СКВ коррелировало с клинико-иммунологическими параметрами: степенью активности СКВ по SLEDAI-2K ( $r=0,219$ ), уровнем антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК;  $r=0,316$ ), С3 ( $r=-0,389$ ) и С4 ( $r=-0,238$ ) компонентов комплемента, гемоглобина ( $r=-0,255$ ), СРБ ( $r=0,927$ ), числом эритроцитов ( $r=-0,286$ ) и скоростью оседания эритроцитов ( $r=0,284$ ). У больных СКВ с диагностированным нефритом ( $n=26$ ) было выявлено статистически значимо более значимое нарушение показателей ГПД ЛЖ.

**Выводы.** У больных СКВ по данным ЭхоКГ со speckle tracking с высокой частотой (65%) встречается нарушение ГПД ЛЖ. Ухудшение показателей ГПД ЛЖ ассоциируется с активностью СКВ, иммунологическими и гематологическими нарушениями. У всех пациентов с нарушением диастолической функции миокарда наблюдается снижение ГПД ЛЖ. Наличие волчаночного нефрита ассоциируется со статистически значимым нарушением показателей ГПД ЛЖ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, эхокардиография, speckle tracking, хроническая сердечная недостаточность, миокардиальная дисфункция, глобальная продольная деформация левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка

**Для цитирования:** Каратеев Р.А., Кириллова И.Г., Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В. Субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):646–652.

## SUBCLINICAL MYOCARDIAL DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICULAR IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Roman A. Karateev, Irina G. Kirillova, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova

**The aim** — to study the frequency of left ventricular (LV) myocardial dysfunction and its relationship with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

**Materials and methods.** The study included 100 patients with SLE who met the criteria of SLICC/ACR 2012, 87% were women, the average age was 33 [25; 40] years, the average duration of the disease was 1 [1; 9] year, patients with varying degrees of activity according to SLEDAI-2K (low/moderate/high) — 30/45/25 (30%/45%/25%). All the subjects had not previously received biological therapy and had no previously diagnosed cardiovascular diseases and other rheumatic diseases. All patients received glucocorticoids (GCs) and hydroxychloroquine therapy in different dosages depending on the severity of the disease, according to the standards recommended by the Association of Rheumatologists of Russia from 2021. Methotrexate was received by 6% of patients, azathioprine — 14%, cyclophosphamide — 3%, nonsteroidal anti-inflammatory drugs — 81.2%. The control group consisted of 20 healthy individuals, having no signs of rheumatic diseases and CVD comparable in age and gender. All the subjects underwent echocardiography (ECHO) with tissue dopplerography and left ventricle global longitudinal strain (LV GLS) assessment by speckle tracking.

**Results.** Violation of LV GLS was observed in 65 (65%) patients with SLE. In the SLE group, compared with the control group, a significantly more damaged LV GLS was revealed. In all patients with impaired diastolic function of the left ventricular myocardium, deterioration of LV GLS parameters is observed. Impairment of LV GLS correlated with clinical and immunological parameters in patients with SLE: the degree of SLE activity according to SLEDAI-2K ( $r=0.219$ ), the level of antibodies to double-stranded DNA (a/b to ds-DNA) ( $r=0.316$ ), the C3 level of the complement component ( $r=-0.389$ ), the C4 level of the complement component ( $r=-0.238$ ), the hemoglobin level ( $r=-0.255$ ), the number of red blood cells ( $r=-0.286$ ), the level of C-reactive protein ( $r=-0.284$ ) and CRP ( $r=-0.927$ ). Also, patients with SLE with diagnosed nephritis ( $n=26$ ) had a significant violation of LV GLS parameters.

**Conclusions.** In patients with SLE, according to ECHO using the Speckle tracking technique, violation of LV GLS occurs with a high frequency (65%). Violation of LV GLS parameters is associated with SLE activity, immunological and hematological disorders. In all patients with impaired diastolic function of the left ventricular myocardium, LV GLS was obviously decreased. The presence of lupus nephritis is associated with a significant violation of the GLS parameters.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, echocardiography, speckle tracking, heart failure, myocardial dysfunction, global longitudinal deformation of the left ventricle, diastolic dysfunction of the left ventricle

**For citation:** Karateev RA, Kirillova IG, Gorbunova YuN, Popkova TV. Subclinical myocardial dysfunction of the left ventricular in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):646–652 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-646-652

Системная красная волчанка (СКВ) — гетерогенное заболевание, в основе которого лежит широкий спектр клинических проявлений и иммунологических нарушений. У пациентов с СКВ может наблюдаться любая комбинация симптомов, меняющихся в течение болезни и на фоне лечения. Начало болезни может быть представлено поражением одного или двух органов, для развернутой картины характерны полиорганный симптома, многообразие клинических проявлений и вариантов течения [1].

При СКВ наблюдается поражение сердца и сосудов, что приводит к развитию миокардита, перикардита, эндокардита, клапанной патологии, атеросклероза сосудов [2, 3]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечную недостаточность (СН) и смертность, у больных СКВ выше, чем в популяции [4].

СН является частым осложнением при СКВ и одной из причин летальности. Частота развития СН при СКВ в 2–4 раза выше, чем в общей популяции [5], что объясняется различными механизмами патогенеза. Аутоиммунное воспаление — основной фактор риска ССО у больных СКВ, который приводит к дисфункции эндотелия, формированию атеросклеротических бляшек, фиброзу и моделированию миокарда [6]. Контроль активности СКВ и раннее выявление поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) позволяют существенно снизить риск развития СН [7, 8]. Нарушение систолической и диастолической функций при СКВ связано с активностью заболевания, симптомы дисфункции миокарда могут быть стерты.

Крайне важно выявлять субклиническую дисфункцию миокарда у больных СКВ на самом раннем этапе [9, 10]. Под субклинической дисфункцией миокарда левого желудочка (ЛЖ) понимают отсутствие клинических проявлений у больных с нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ. При использовании стандартной эхокардиографии (ЭхоКГ) ее диагностика затруднена. Для выявления субклинической дисфункции миокарда в последние годы применяется ЭхоКГ с тканевой доплерографией и визуализацией деформации миокарда методом speckle tracking. Указанная методика позволяет оценить глобальную продольную деформацию миокарда (ГПД) ЛЖ на ранних стадиях, прежде чем снизится фракция выброса (ФВ) ЛЖ.

### Цель исследования

Изучить частоту дисфункции миокарда левого желудочка и ее связь с активностью заболевания у больных системной красной волчанкой.

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 100 пациентов с СКВ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР

им. В.А. Насоновой. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 55 лет; достоверный диагноз СКВ, соответствующий критериям SLICC/ACR (Systemic Lupus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) 2012 г., отсутствие опыта применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Критерии исключения: наличие диагноза антифосфолипидного синдрома (АФС) и ранее задокументированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, пороки сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, атеросклероз сосудов, кардиомиопатии). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Клиническое обследование больных СКВ проводилось согласно рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2023 г. [11]. В группу контроля вошли 20 лиц, не имеющих ССЗ и ревматических заболеваний, сопоставимые по полу и возрасту с обследованными пациентами. Общая характеристика исследуемой группы с СКВ представлена в таблице 1.

В исследуемой группе преобладали женщины с умеренной степенью активности по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000). Среди клинических (критериальных) проявлений СКВ чаще всего встречались гематологические нарушения, поражение кожи и слизистых. У 26% пациентов с СКВ был диагностирован нефрит.

В сыворотке больных СКВ при иммунологическом исследовании антинуклеарный фактор (АНФ) выявлен во всех случаях, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) наблюдались у 63%, антитела к Smith-антигену (анти-Sm) — у 83(83%), антифосфолипидные антитела — у 60 (60%), гипоккомплементемия — у 54 (54%) пациентов (табл. 1).

При включении в исследование большинство больных получали глюкокортикоиды (ГК); медиана дозы ГК составила 8 [5,25; 12] мг/сут. в пересчете на преднизолон. Гидроксихлорохин (ГХ) получали 97%, метотрексат — 6 (6%), азатиоприн — 14 (14%), циклофосфамид — 3 (3%), нестероидные противовоспалительные препараты — 65 (65%) больных СКВ.

Все пациенты обследованы согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) [12]. ЭхоКГ с тканевой доплерографией (ТДГ) выполнена согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ [13]. Исследования проводили в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате Vivid S70 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивали размеры полости ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки ЛЖ. Расчет объемов ЛЖ проводили по методу дисков (модифицированный метод Simpson). Расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ проводили по формуле R.V. Devereux. Индекс ММ ЛЖ

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с системной красной волчанкой (n=100)

| Показатели                                                       | Значения                    |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Пол: мужской/женский, n (%)                                      | 13 (13) / 87 (87)           |
| Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]                        | 33 [25; 40]                 |
| Длительность болезни (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]           | 1 [1; 9]                    |
| Степень активности по SLEDAI-2K: низкая/умеренная/высокая, n (%) | 30 (30) / 45 (45) / 25 (25) |
| SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]                            | 8 [4; 10]                   |
| Сопутствующий синдром Шегрена, n (%)                             | 45 (45)                     |
| Критериальные проявления СКВ на момент включения, n (%):         |                             |
| поражение кожи                                                   | 49 (49)                     |
| поражение слизистых                                              | 48 (48)                     |
| нерубцовая алопеция                                              | 30 (30)                     |
| артрит/ артралгии                                                | 55 (55)                     |
| серозиты                                                         | 12 (12)                     |
| нефрит                                                           | 26 (26)                     |
| нейропсихические нарушения                                       | 5 (5)                       |
| гематологические нарушения                                       | 55 (55)                     |
| Иммунологические нарушения, n (%):                               |                             |
| АНФ+                                                             | 100 (100)                   |
| анти-дсДНК+                                                      | 63 (63)                     |
| анти-Sm+                                                         | 83 (83)                     |
| аФЛ+                                                             | 60 (60)                     |
| гипокомплементемия                                               | 54 (54)                     |
| Течение СКВ в дебюте болезни по В.А. Насоновой, n (%):           |                             |
| острое                                                           | 16 (16)                     |
| подострое                                                        | 24 (24)                     |
| хроническое                                                      | 60 (60)                     |
| Терапия на момент включения, n (%):                              |                             |
| ГХ                                                               | 100 (100)                   |
| ММФ                                                              | 34 (34)                     |
| АЗА                                                              | 14 (14)                     |
| ЦФ                                                               | 3 (3)                       |
| МТ                                                               | 6 (6)                       |
| ГК                                                               | 97 (97)                     |
| Доза ГК (мг), Me [25-й; 75-й перцентили]                         | 8 [5,25; 12]                |

**Примечание:** SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; СКВ – системная красная волчанка; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену, аФЛ – антифосфолипидные антитела; ГХ – гидроксихлорохин; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; МТ – метотрексат; ГК – глюкокортикоиды

(ИММ ЛЖ) рассчитывали как отношение ММ ЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимали ИММ ЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и ИММ ЛЖ > 95 г/м<sup>2</sup> у женщин [14].

Систолическую функцию ЛЖ оценивали по ФВ, измеренной в 2В-режиме и ГПД ЛЖ с помощью метода speckle tracking; анализ осуществляется программой на базе аппарата Vivid S70 (США). ГПД ЛЖ оценивали в 2D-режиме. Анализ параметров осуществляли с помощью программы Wall Motion Tracing. Нормальные значения для ГПД ЛЖ находились в диапазоне  $-21 \pm 2\%$  (согласно инструкции производителя).

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям [12]. При этом измеряли максимальную скорость раннего диастолического трансмитрального

потока (Е), позднего диастолического трансмитрального потока (А), соотношение Е/А. С помощью ТДГ оценивали скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (Е'). Рассчитывали комбинированный показатель Е/Е'. Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ диагностировали на основании следующих параметров: скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу (е') < 10 см/с; среднее отношение Е/е' > 14; индекс объема ЛП > 34 мл/м<sup>2</sup>; пиковая скорость трикуспидальной регургитации > 2,8 м/с [15].

Статистическую обработку данных проводили с помощью SPSS Statistics 14.0 (IBM Corp., 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 с интерквартильным интервалом – Me [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. При сравнении независимых групп по качественному (номинальному) признаку применялся частотный анализ ( $\chi^2$  и точный тест Фишера). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Нарушение ГПД ЛЖ наблюдалось у 65 (65%) пациентов с СКВ. Клинических проявлений систолической и диастолической дисфункции (ДД) миокарда и снижения ФВ ЛЖ не выявлено. У пациентов с СКВ выявлены более низкие значения показателей ГПД ЛЖ, Е/А, Е' и более высокий ИММ ЛЖ по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). В группе контроля нарушения ГПД ЛЖ не выявлено. По данным ЭхоКГ с доплерографией определялись конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, индекс конечного диастолического объема (ИКДО) левого предсердия (ЛП), ФВ ЛЖ.; показатели Е и А в обеих группах не различались (табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели эхокардиографии у пациентов с системной красной волчанкой и в группе контроля, Me [25-й; 75-й перцентили]

| Показатели                 | СКВ (n=100)          | Контроль (n=20)        |
|----------------------------|----------------------|------------------------|
| ГПД ЛЖ, %                  | -18,6 [-17,0; -20,6] | -20,0 [-19,05; -21,7]* |
| ФВ ЛЖ, %                   | 65,0 [61,0; 69,0]    | 64,5 [60,0; 69,7]      |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>   | 111,9 [91,1; 134,4]  | 58,9 [53,3; 68,8]*     |
| ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> | 42,6 [38,1; 47,5]    | 44,3 [38,1; 49,9]      |
| ИКДО ЛП, мм/м <sup>2</sup> | 24,8 [20,2; 28,8]    | 24,2 [19,5; 21,7]      |
| Е ЛЖ, м/с                  | 0,85 [0,74; 0,95]    | 0,9 [0,7; 0,98]        |
| А ЛЖ, м/с                  | 0,59 [0,52; 0,7]     | 0,55 [0,48; 0,61]      |
| Е/А ЛЖ, м/с                | 1,35 [1,2; 1,61]     | 1,64 [1,33; 1,83]*     |
| Е', м/с                    | 0,15 [0,13; 0,17]    | 0,18 [0,16; 0,2]*      |
| Е/Е', м/с                  | 5,61 [4,84; 6,75]    | 5,02 [4,51; 5,65]*     |

**Примечание:** СКВ – системная красная волчанка; ГПД – глобальная продольная деформация; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ИММ – индекс массы миокарда; ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ЛП – левое предсердие; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы; Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; Е/Е' – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$

По данным ЭхоКГ у 12 (12%) пациентов с СКВ была диагностирована ДД ЛЖ. В группе контроля ДД ЛЖ не наблюдалась. У всех пациентов с ДД ЛЖ выявлено нарушение ГПД ЛЖ.

У больных СКВ с ДД ЛЖ по сравнению с пациентами без ДД ЛЖ отмечалось статистически значимое снижение показателей ГПД ЛЖ (медиана  $-16,1$  [ $-14,6$ ;  $-19,7$ ] и  $-18,7$  [ $-17,4$ ;  $-20,7$ ] % соответственно),  $E$  ( $0,73$  [ $0,65$ ;  $0,89$ ] и  $0,87$  [ $0,76$ ;  $0,96$ ] м/с соответственно),  $E'$  ( $0,13$  [ $0,12$ ;  $0,14$ ] и  $0,15$  [ $0,13$ ;  $0,17$ ] м/с соответственно),  $E/E'$  ( $5,61$  [ $4,84$ ;  $6,75$ ] и  $5,02$  [ $4,51$ ;  $5,65$ ] соответственно;  $p < 0,05$ ).

Все пациенты с СКВ были разделены на группы: в первую вошли больные с нормальными значениями ГПД ЛЖ ( $n=35$ ), во вторую – с нарушением ГПД ЛЖ ( $n=65$ ; табл. 3).

В группе с нарушением ГПД ЛЖ были выявлены статистически значимо более низкие значения  $E$ ,  $E/A$  и  $E'$ , чем в группе с сохраненной ГПД ЛЖ ( $p < 0,05$ ). Остальные ЭхоКГ параметры статистически значимо не различались (табл. 3).

Выделялись также группы больных СКВ с нефритом ( $n=26$ ) и без нефрита ( $n=74$ ). При наличии нефрита отмечалось более статистически значимое снижение показателей ГПД ЛЖ, чем при его отсутствии ( $-17,8$  [ $-16,3$ ;  $-19,1$ ] и  $-19,9$  [ $-18,4$ ;  $-21,9$ ] % соответственно;  $p < 0,05$ ). В группе с сохраненной ГПД ЛЖ нефрит был диагностирован только в 2 (8,3%) случаях, тогда как в группе с нарушенной ГПД ЛЖ он был выявлен у 24 (31,6%) пациентов.

**Таблица 3.** Сравнение уровня активности, иммунологических показателей и параметров эхокардиографии между группами с сохранной и нарушенной глобальной продольной деформацией левого желудочка, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Показатели                 | Нарушение ГПД ЛЖ ( $n=65$ ) | Сохранная ГПД ЛЖ ( $n=35$ ) |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ФВ ЛЖ, %                   | 65,0 [61,0; 68,0]           | 67,0 [65,0; 70,7]           |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>   | 111,2 [91,9; 135,5]         | 112,2 [90,3; 124,3]         |
| ИКДО ЛЖ мл/м <sup>2</sup>  | 44,6 [38,2; 48,2]           | 41,2 [37,1; 45,6]           |
| ИКДО ЛП, мм/м <sup>2</sup> | 25,0 [19,9; 29,5]           | 23,4 [20,4; 27,5]           |
| $E$ ЛЖ, м/с                | 0,14 [0,12; 0,17]           | 0,17 [0,14; 0,19]*          |
| $A$ ЛЖ, м/с                | 0,59 [0,52; 0,7]            | 0,59 [0,51; 0,7]            |
| $E/A$ ЛЖ                   | 1,35 [1,16; 1,53]           | 1,39 [1,25; 1,8]*           |
| $E'$ , м/с                 | 0,14 [0,12; 0,17]           | 0,17 [0,14; 0,18]*          |
| $E/E'$ , м/с               | 5,61 [4,92; 6,7]            | 5,6 [4,61; 6,94]            |
| SLEDAI-2K                  | 8 [4; 12]                   | 4 [2; 8]*                   |
| $C3$ , мг/мл               | 0,85 [0,7; 1,0]             | 0,75 [0,51; 0,99]           |
| $C4$ , мг/мл               | 0,15 [0,09; 0,22]           | 0,16 [0,06; 0,23]*          |
| Анти-дсДНК Ед/мл           | 228 [52,6; 418,8]           | 224 [31,2; 463,0]           |

**Примечание:** ГПД – глобальная продольная деформация; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ИММ – индекс массы миокарда; ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ЛП – левое предсердие;  $E$  – пиковая скорость раннего диастолического наполнения;  $A$  – пиковая скорость позднего диастолического наполнения;  $E/A$  – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы;  $E'$  – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу;  $E/E'$  – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000;  $C3$ ,  $C4$  – компоненты комплемента; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$

**Таблица 4.** Корреляции между глобальной продольной деформацией левого желудочка и клинико-иммунологическими показателями у больных системной красной волчанкой

| Параметры                              | $r$    |
|----------------------------------------|--------|
| Степень активности СКВ по SLEDAI-2K    | 0,219  |
| Анти-дсДНК                             | 0,316  |
| $C3$                                   | -0,389 |
| $C4$                                   | -0,238 |
| Гемоглобин, г/л                        | -0,255 |
| Число эритроцитов, млн/мм <sup>3</sup> | -0,286 |
| $CO2$ , мм/ч                           | 0,284  |
| СРБ, мг/мл                             | 0,927  |

**Примечание:** СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК;  $C3$ ,  $C4$  – компоненты комплемента;  $CO2$  – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована только у 10 (10%) пациентов с СКВ. Все они получали гипотензивную терапию, и артериальное давление при включении в исследование оставалось в рамках целевых значений. У всех 10 пациентов также был диагностирован активный нефрит. При наличии АГ показатели ГПД ЛЖ были хуже, чем у пациентов с нефритом без АГ (медиана  $-16,9$  [ $-15,8$ ;  $-19,5$ ] и  $-18,8$  [ $-17,5$ ;  $-20,6$ ] % соответственно;  $p < 0,05$ ).

Выявлены статистически значимые корреляционные связи ухудшения ГПД ЛЖ с активностью СКВ по SLEDAI-2K ( $r=0,219$ ), уровнем анти-дсДНК ( $r=0,316$ ),  $C3$  ( $r=-0,389$ ) и  $C4$  ( $r=-0,238$ ) компонентов комплемента, концентрацией сывороточного гемоглобина ( $r=-0,255$ ) и С-реактивного белка ( $r=0,927$ ), количеством эритроцитов ( $r=-0,286$ ) и скоростью оседания эритроцитов ( $r=0,284$ ; табл. 4).

Были проанализированы показатели ГПД ЛЖ у больных СКВ в зависимости от проводимой терапии. Статистически значимых различий выявлено не было.

## Обсуждение

В нашем исследовании при проведении ЭхоКГ с тканевой доплерографией и по методике speckle tracking у большинства пациентов с СКВ выявлены ранние изменения миокарда, преимущественно за счет нарушения ГПД ЛЖ. У больных СКВ с высокой частотой (65%) наблюдалось ухудшение ГПД ЛЖ, что совпадает с результатами зарубежных исследований [16–19]. Данные метаанализа [17] свидетельствуют о нарушениях функции миокарда как левого, так и правого желудочков: у пациентов с СКВ ГПД ЛЖ была статистически значимо хуже, чем у лиц контрольной группы; наблюдались также признаки поражения правого желудочка.

В данной работе различий между показателями ФВ ЛЖ, ИММ ЛЖ, ИКДО ЛЖ и ИКДО ЛП в сравнении с группой контроля не выявлено. Схожие результаты получены В.Т. Huang и соавт. [20]: значения ФВ ЛЖ между группами СКВ и контролем не различались, но ИММ ЛЖ был выше в группе СКВ.

В другом исследовании «случай-контроль» J. Chen и соавт. [21] у 1117 больных с длительным течением СКВ изучали структурные и функциональные изменения сердца.

При СКВ наблюдалось увеличение ИММ ЛЖ, размера ЛП, снижение соотношения Е/А и увеличение соотношения Е/Е', указывающие на нарушение диастолической функции ЛЖ, а также ФВ ЛЖ.

В нашей работе ДД ЛЖ диагностирована у 12% больных СКВ. Значения, отражающие диастолическую функцию ЛЖ (Е' и Е/А), были снижены, показатель Е/Е' повышен по сравнению с контролем. У всех пациентов с СКВ и ДД ЛЖ выявлено нарушение ГПД ЛЖ, которое встречалось на 64% чаще, чем ДД ЛЖ.

Результаты исследований, оценивающих диастолическую функцию ЛЖ у больных СКВ, противоречивы [22–26]. А.С. Teixeira и соавт. [24] различий между проявлениями ДД ЛЖ у пациентов с СКВ и группой контроля не выявили. В это исследование были включены пациентки до 35 лет без традиционных факторов риска и преимущественно с низкой активностью заболевания. В других исследованиях [16, 19, 23, 27, 28] авторы обнаружили взаимосвязь между активностью заболевания и статистически значимым нарушением показателей тканевой доплерографии и ГПД ЛЖ.

Важно отметить, что стандартная ЭхоКГ в В-режиме не является достаточно чувствительной методикой для диагностики ранних изменений миокардиальной функции.

По данным ряда исследователей, ФВ ЛЖ отражает лишь глобальную сократительную функцию сердца и не может использоваться на ранних стадиях для диагностики миокардиальной дисфункции [29].

Преимущество методики speckle tracking связано с тем, что с помощью этого метода можно оценивать деформацию миокарда в трех направлениях (продольном, радиальном и циркулярном) вне зависимости от угла сканирования, что делает данный метод более чувствительным и позволяет выявить миокардиальную дисфункцию на ранних стадиях болезни [30–32].

В нашем исследовании наблюдались корреляции между ГПД ЛЖ и показателями, отражающими активность СКВ. Нарушение ГПД ЛЖ ассоциировалось с активностью СКВ по SLEDAI-2K, что совпадает с результатами ряда авторов [19, 27, 33].

С. Li и соавт. [19] было показано статистически значимое нарушение ГПД ЛЖ в группе больных, имеющих высокую активность заболевания, в то время как при низкой активности СКВ различий этого показателя по сравнению с контролем не выявлено. В исследованиях W. Deng и соавт. [27] и Н.М. Agha и соавт. [33] также были выявлены статистически значимые корреляционные связи ГПД ЛЖ с индексом SLEDAI-2K.

У больных СКВ обнаружена отрицательная корреляционная связь значений ГПД ЛЖ с волчаночным нефритом (ВН), что совпадает с данными W. He и соавт. [34] и X.F. Zhong и соавт. [35]. Авторы предположили, что больные СКВ с нефритом имеют более тяжелое поражение миокарда, чем пациенты с внепочечной СКВ. У больных СКВ с ВН нарушение сократительной функции, представленное в виде нарушения ГПД ЛЖ, связано с длительной протенурией.

Также у 10 пациентов с СКВ и нефритом развилась вторичная АГ. По данным ЭхоКГ в В-режиме изменения у них выявлены не были, вероятнее всего, в связи

с адекватным контролем АД. Однако у этих больных нарушение ГПД ЛЖ было более выраженным, чем у больных СКВ с люпус-нефритом без АГ. Соответственно, сочетание СКВ с нефритом, осложненным АГ, обуславливало дополнительное снижение данного показателя. Развитие АГ при волчаночном нефрите связано с сужением сосудов и снижением скорости клубочковой фильтрации. Дисфункция почечных канальцев, вероятно, также влияет на патогенез АГ [36]. Например, R. Rong и соавт. [37], наблюдавшие 1406 больных СКВ с нефритом в течение 15 лет, диагностировали АГ более чем у половины ( $n=764 - 53,1\%$ ) из них. У пациентов с люпус-нефритом и АГ наблюдалось значительное снижение продолжительности жизни и показателей по всем конечным точкам. В исследовании И.В. Дряженковой [38] пациентам с СКВ и системной склеродермией проводилась ЭхоКГ с тканевой доплерографией. Группы пациентов с обоими заболеваниями статистически значимо не различались, но наиболее выраженные изменения были обнаружены при сочетании ревматических заболеваний с АГ.

Вышеописанные данные позволяют говорить о влиянии иммунологической активности на развитие дисфункции миокарда. По одной из гипотез [39], волчаночный миокардит является в первую очередь сосудистым феноменом, связанным с опосредованным влиянием иммунных комплексов [40, 41], накоплением их в сосудистом эндотелии, отложением комплемента в стенках и периваскулярных тканях сосудов миокарда. У больных СКВ выявляются зоны фибриноидного некроза с инфильтратами из плазматических клеток и лимфоцитов, а также очаги фиброза миокарда, приводящие к ремоделированию и развитию дисфункции ЛЖ [42].

## Выводы

У больных СКВ с высокой частотой встречается нарушение ГПД ЛЖ; у всех пациентов с ДД ЛЖ было выявлено снижение показателей ГПД ЛЖ.

Нарушение ГПД ЛЖ ассоциировалось с активностью СКВ, поражением почек, иммунологическими и гематологическими нарушениями.

ЭхоКГ по методике speckle tracking в сравнении с тканевой доплерографией позволяет выявлять ранние изменения функции миокарда у больных СКВ.

*Настоящее исследование выполнено в рамках государственного задания № 124061300101-9 «Персонализированный подход к ранней диагностике хронической сердечной недостаточности при ревматических заболеваниях».*

## 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

- Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25(7):727-734. doi: 10.1177/0961203315627202
- Панафидина ТА, Попкова ТВ, Кондратьева ЛВ. Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):72-79. [Panafidina TA, Popkova TV, Kondratieva LV. Frequency and structure of heart damage in systemic lupus erythematosus. *Doctor.Ru*. 2022;21(2):72-79 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-72-79
- Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, Baslund B, Faurschou M, Docherty KF, et al. Long-term cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(14):1717-1727. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.029
- Dhakal BP, Kim CH, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart failure in systemic lupus erythematosus. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(3):187-197. doi: 10.1016/j.tcm.2017.08.015
- Schur PH, Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1968;278(10):533-538. doi: 10.1056/NEJM196803072781004
- McMahon M, Seto R, Skaggs BJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Immunol Res*. 2021;2(3):157-172. doi: 10.2478/rir-2021-0022
- Reiss AB, Jacob B, Ahmed S, Carsons SE, DeLeon J. Understanding accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Toward better treatment and prevention. *Inflammation*. 2021;44(5):1663-1682. doi: 10.1007/s10753-021-01455-6
- Mondillo S, Galderisi M, Mele D; Echocardiography Study Group of the Italian Society of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: A new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1):71-83. doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71
- Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Горбунова ЮН, Маркелова ЕИ. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):16-23. [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, Gorbunova YuN, Markelova EI. Left and right ventricular diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before prescribing disease-modifying antirheumatic therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):16-23 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587516-23
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613-618. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Li W, Ge L, Li Y. Value of Autostrain LV in the study of left ventricular systolic function and synchronization in patients with systemic lupus erythematosus. *Echocardiography*. 2023;40(8):760-767. doi: 10.1111/echo.15562
- Di Minno MND, Forte F, Tufano A, Buonauro A, Rossi FW, De Paulis A, et al. Speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;73:16-22. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.033
- Azpiri-Lopez JR, Galarza-Delgado DA, Garza-Cisneros AN, Guajardo-Jauregui N, Balderas-Palacios MA, Garcia-Heredia A, et al. Subclinical systolic dysfunction by speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022;31(9):1127-1131. doi: 10.1177/09612033221106581
- Li C, Li K, Yuan M, Bai W, Rao L. Peak strain dispersion within the left ventricle detected by two-dimensional speckle tracking in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(7):2197-2205. doi: 10.1007/s10554-021-02201-7
- Huang BT, Yao HM, Huang H. Left ventricular remodeling and dysfunction in systemic lupus erythematosus: A three-dimensional speckle tracking study. *Echocardiography*. 2014;31(9):1085-1094. doi: 10.1111/echo.12515
- Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2437-2448. doi: 10.1007/s10067-016-3373-z
- Ciurzyński M, Chrzanowska A, Bienias P, Domienik-Karłowicz J, Sobieraj P, Dąbrowska K, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and diseases severity contribute to impaired exercise capacity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(7):1154-1162. doi: 10.1177/09612033211006900
- Roldan CA, Alomari IB, Awad K, Boyer NM, Qualls CR, Greene ER, et al. Aortic stiffness is associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic lupus erythematosus: A controlled transesophageal echocardiographic study. *Clin Cardiol*. 2014;37(2):83-90. doi: 10.1002/clc.22218
- Teixeira AC, Bonfá E, Herskowitz N, Barbato AJ, Borba EF. Early detection of global and regional left ventricular diastolic dysfunction in systemic lupus erythematosus: The role of the echocardiography. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):16-30. doi: 10.1590/S0482-50042010000100003
- Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Escarcega RO, Berra-Romani R, Etchegaray-Morales I, et al. Higher body mass index and disease duration are associated with increased risk of left ventricular diastolic dysfunction in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022;31(13):1639-1648. doi: 10.1177/09612033221128433
- Shang Q, Yip GW, Tam LS, Zhang Q, Sanderson JE, Lam YY, et al. SLICC/ACR damage index independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(10):1057-1062. doi: 10.1177/0961203312446628
- Deng W, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Wang J. Early left ventricular remodeling and subclinical cardiac dysfunction in systemic lupus erythematosus: A three-dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(7):1227-1235. doi: 10.1007/s10554-020-01816-6
- Chin CW, Chin CY, Ng MX, Le TT, Huang FQ, Fong KY, et al. Endothelial function is associated with myocardial diastolic function in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2014;34(9):1281-1285. doi: 10.1007/s00296-014-2968-4
- Hsiao JF, Chung CM, Chu CM, Lin YS, Pan KL, Chang ST, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predict

- left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168109. doi: 10.1371/journal.pone.0168109
30. Mandoli GE, Pastore MC, Vasilijevaite K, Cameli P, D'Ascenzi F, Focardi M, et al. Speckle tracking stress echocardiography: A valuable diagnostic technique or a burden for everyday practice? *Echocardiography*. 2020;37(12):2123-2129. doi: 10.1111/echo.14894
  31. Мухаметгареева АВ, Кашталап ВВ, Молчанов АН, Воробьев АС, Урванцева ИА, Ромашкин ВВ, и др. Возможности использования ультразвуковой оценки деформации миокарда левого желудочка в кардиологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;(3):28-43. [Mukhametgareeva AV, Kashtalap VV, Molchanov AN, Vorob'ev AS, Urvantseva IA, Romashkin VV, et al. Application of ultrasound assessment of left ventricular cardiac strain in cardiology. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020;(3):28-43. (In Russ.)]. doi: 10.34014/2227-1848-2020-3-28-43
  32. Quintana RA, Bui LP, Moudgil R, Palaskas N, Hassan S, Abe JJ, et al. Speckle-tracking echocardiography in cardio-oncology and beyond. *Tex Heart Inst J*. 2020;47(2):96-107. doi: 10.14503/THIJ-18-6736
  33. Agha HM, Othman MA, El-Saiedi S, El Zahrae Hassan F, Taher H, El-Sisi A, et al. Early onset left ventricular remodeling in juvenile systemic lupus erythematosus: Insight from 3-dimensional speckle tracking echocardiography. *Lupus*. 2021;30(13):2114-2123. doi: 10.1177/09612033211051302
  34. He W, Xie P, Li W, Yao F, Liu Y, Liang L, et al. Impaired left ventricular systolic synchrony in patients with lupus nephritis: A speckle tracking echocardiography study. *Lupus*. 2022;31(9):1084-1093. doi: 10.1177/09612033221102713
  35. Zhong XF, Chen LX, Liu LX, Peng GJ, Luo SY, Liu DS, et al. Early detect left ventricular subclinical myocardial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus by a left ventricular pressure-strain loop. *Lupus*. 2022;31(5):596-605. doi: 10.1177/09612033221089150
  36. Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Mendez Martinez S, et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev*. 2019;18(10):102371. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102371
  37. Rong R, Wen Q, Wang Y, Zhou Q, Qiu Y, Lu M, et al. Prognostic significance of hypertension at the onset of lupus nephritis in Chinese patients: Prevalence and clinical outcomes. *J Hum Hypertens*. 2022;36(2):153-162. doi: 10.1038/s41371-021-00492-w
  38. Дряженкова ИВ. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией. *Клиническая медицина*. 2005;83(7):45-47. [Driazhenkova IV. The diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with systemic lupus erythematosus and system scleroderma. *Clinical Medicine*. 2005;83(7):45-47 (In Russ.)].
  39. Del Papa N, Raschi E, Moroni G, Panzeri P, Borghi MO, Ponticelli C, et al. Anti-endothelial cell IgG fractions from systemic lupus erythematosus patients bind to human endothelial cells and induce a pro-adhesive and a pro-inflammatory phenotype *in vitro*. *Lupus*. 1999;8(6):423-429. doi: 10.1177/096120339900800603
  40. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2009;62(7):584-592. doi: 10.1136/jcp.2009.064311
  41. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-686. doi: 10.1191/0961203305lu22000a
  42. Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM, Lewis EJ. Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1980;69(6):849-858. doi: 10.1016/s0002-9343(80)80010-6

Каратеев Р.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-2281>

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

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

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0267-217X>

# Энхондроматоз (болезнь Оллье): обзор литературы и описание клинического случая

Л.Н. Денисов, А.В. Смирнов, В.А. Нестеренко

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:** Денисов  
Лев Николаевич,  
**lev-denisov1941@mail.ru**  
**Contacts:** Lev Denisov,  
**lev-denisov1941@mail.ru**

**Поступила** 15.04.2024  
**Принята** 29.0.2024

Болезнь Оллье (энхондроматоз, дисхондроплазия) — это нарушение роста и развития костной структуры, проявляющееся образованием очагов хрящевой ткани в одной или нескольких костях скелета. Сопровождается деформацией, укорочением и нарушением функции вовлеченных в патологический процесс сегментов костного аппарата. Энхондроматоз является редким заболеванием. В конце XX века в специализированной литературе было упомянуто о 30 случаях болезни. Учитывая недостаточное знакомство врачей с данной патологией, обуславливающее трудности в диагностике, представлен обзор литературы и описание клинического случая.

**Ключевые слова:** энхондроматоз, болезнь Оллье, хондрома, диагностика, клинический случай

**Для цитирования:** Денисов ЛН, Смирнов АВ, Нестеренко ВА. Энхондроматоз (болезнь Оллье): обзор литературы и описание клинического случая. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):653–659.

## ENCHONDROMATOSIS (OLLIER'S DISEASE): LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE DESCRIPTION

Lev N. Denisov, Alexander V. Smirnov, Vadim A. Nesterenko

Ollier's disease (enchondromatosis, dyschondroplasia) is a violation of the growth and development of bone structure, manifested by the formation of foci of cartilage tissue in one or more bones of the skeleton. It is accompanied by deformation, shortening and dysfunction of the segments of the bone apparatus involved in the pathological process. Enchondromatosis is a rare disease. At the end of the 20th century, 30 cases of the disease were mentioned in the specialized literature. Taking into account the insufficient familiarity of doctors with this pathology, which causes difficulties in diagnosis, a review of the literature and a description of the clinical case are presented.

**Key words:** enchondromatosis, Ollier's disease, chondroma, diagnosis, clinical case

**For citation:** Denisov LN, Smirnov AV, Nesterenko VA. Enchondromatosis (Ollier's disease): literature review and clinical case description. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):653–659 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-653-659

Хондромы являются доброкачественными, в целом асимптоматическими опухолями гиалинового хряща, наиболее часто локализующимися в пальцах рук. Они называются энхондромами, когда возникают из медуллярного канала, и рассматриваются как периферические или кортикальные хондромы при соответствующей локализации. Энхондромы по частоте занимают второе место как доброкачественные хрящевые опухоли после остеохондром [1]. Болезнь Оллье, являющаяся одним из видов энхондроматоза (ЭХМ), определяется наличием множественных энхондром (трех и более) и характеризуется асимметричным распространением хрящевых образований, которые могут быть чрезвычайно вариабельными по размерам, числу, локализации, эволюции, времени начала и установления диагноза, а также по наличию показаний к хирургическому вмешательству [2]. Описана также ассоциация лимфангиом с болезнью Оллье и синдромом Мафуччи (другой вариант ЭХМ) [3, 4].

Витальности число случаев болезни может быть выше, поскольку некоторые фенотипы со скелетной деформацией иногда не диагностируются. Описаны редкие случаи семейных поражений [8, 9]. J. Spranger и соавт. [5] создали исчерпывающую классификацию по рентгенологическим признакам, анатомическому расположению и типам исследований. Они разделили ЭХМ на 6 субтипов: тип 1 — болезнь Оллье; тип 2 — синдром Мафуччи; тип 3 — метахондроматоз; тип 4 — спондилоэнхондродисплазия; тип 5 — ЭХМ с нерегулярными спинальными нарушениями; тип 6 — хироспондилоэнхондроматоз. Большинство типов — ненаследственные, в то же время некоторые являются аутосомно-доминантными или рецессивными. F. Halal и E.M. Azouz [10] позднее добавили к классификации три типа, основываясь на описанных случаях: генерализованный ЭХМ с непостоянными нарушениями позвоночника; генерализованный ЭХМ с мукополисахаридурией; ЭХМ с вогнутыми телами позвонков.

### Эпидемиология и классификация

Распространенность болезни Оллье — 1 случай на 100 000 населения [5–7]. В дейст-

### Патофизиология

Патогенез ЭХМ до сих пор остается неясным. В основе болезни Оллье лежит

нарушение роста конечностей, которое в послеродовом периоде вызывает рост костей в диаметре, а не в длину. В 1943 г. H.L. Jaffe и L. Lichtenstein [11] предположили, что развитие ЭХМ обусловлено смещенными хрящевыми остатками нормальных физиологических клеток хряща. Происходит образование хрящевых фокусов (очагов) внутри костей, что может быть результатом патологии в сигнальном пути пролиферации и дифференцировки хондроцитов [12]. С болезнью Оллье могут быть связаны гетерогенные мутации гена изоцитратдегидрогеназы, главным образом IDH1 (98%) и IDH2 (2%) [13–15]. Эти мутации проявляются в виде феномена интранеопластической мозаичности подобно той, которая встречается при фиброзной дисплазии и остеохондроме [12]. Особенности наследования болезни Оллье не известны, но считается, что это не просто менделевские закономерности [12, 16, 17]. Вероятно, болезнь Оллье может быть следствием гетерогенности различных молекулярных дефектов.

### **Клинические признаки**

Отмечается большая клиническая вариабельность размеров, количества, локализации патологических изменений и возраста начала [2, 7, 18]. Обычно болезнь Оллье проявляется в первой декаде жизни [19], но может также возникать в раннем подростковом возрасте и у взрослых [19, 20]. Эти нарушения обычно появляются и нарастают до половой зрелости, но вскоре ремоделируются в нормальную кость [6, 21]. У мужчин болезнь наблюдается в 2 раза чаще, чем у женщин [22]. Как правило, у пациентов развиваются безболезненные костные изменения. Такие нарушения обычно бывают двусторонними с односторонним преобладанием, что приводит к формированию ассиметричных изменений, однако описаны и двусторонние симметричные нарушения [23]. Имеется склонность к поражению периферического скелета, но кости туловища также могут вовлекаться [24]. Энхондромы более часто располагаются в пальцах, пястных и редко — запястных костях [25]. Нередко они встречаются и в длинных костях — в бедре и большеберцовых костях. Также могут вовлекаться кости таза (особенно гребень подвздошной кости), малоберцовая и плечевая кости, но практически не вовлекаются позвоночник и черепно-лицевые кости [23, 24]. Наиболее частым симптомом является косметический дефект, вызванный выраженной деформацией конечностей [25]. Редко отмечается укорочение костей, связанное с нарушением продольного роста. Неравномерное распределение энхондром, главным образом в метафизах, может привести к угловой деформации. Вогнутость угловой деформации направлена в сторону обширной энхондроматозной области [26]. Встречающиеся патологические переломы вызваны истончением кортикальной кости и чаще возникают при ассоциации болезни Оллье с различными опухолями. Частота злокачественной трансформации энхондром при болезни Оллье колеблется от 5% до 50% [27–30].

### **Инструментальные методы исследований**

#### **Рентгенография**

На рентгенограммах энхондромы обычно проявляются как остеолитические медуллярные наруше-

ния с четко очерченными склеротическими границами, эндостальной эрозией и возникновением матрицы в виде матового стекла. Похожие на каналы рентгенопрозрачные области в метафизах с внешним видом «органной трубы» возникают в длинных трубчатых костях и являются характерными признаками болезни Оллье [31]. Очаги поражения имеют точечную кальцификацию, типичную для рентгенологического проявления матрикса. Дистрофическая кальцификация в матриксе небольших хрящевых масс или фрагменты пластинчатой кости часто описываются как кольцеобразный, дугообразный, хлопьевидный или волнистый рисунок кальцификации, обычно наблюдаемый в длинных костях [31]. Кости кистей на рентгенограммах имеют характерный шаровидный вид. Рентгенологические проявления остеохондром, возникающих в плоских и иррегулярных (неправильных костях), не являются диагностическим признаком. При неосложненных хондромах периостальной реакции не наблюдается [31].

#### **Компьютерная томография**

Компьютерная томография (КТ) имеет преимущество перед рентгенографией в диагностике матричной минерализации, очагов кальцификации, дольчатых краев поражения, степени и размеров эндостальной фестончатости. Особенно важная роль отводится КТ областей, трудно оцениваемых при рентгенографии, в частности костей таза [31]. КТ также полезна в оценке размеров и наличия любого компонента мягкой ткани, что способствует диагностике хондросаркомы, хотя компонент мягкой ткани при энхондроме часто возникает в ассоциации с переломом и гематомой [6].

#### **Магнитно-резонансная томография**

Магнитно-резонансная томография (МРТ) требуется для диагностики патологических переломов, когда перед началом лечения необходимо иметь четкую характеристику изменений. Предварительные исследования, проведенные с помощью динамической МРТ, показали раннее развитие хондросаркомы в качестве возможного отличительного признака [32].

#### **Костная сцинтиграфия**

Сцинтиграфия необходима для определения метаболического профиля опухоли на ранних стадиях ее развития. Костное сканирование также полезно в определении и скрининге злокачественной трансформации в хондросаркому. Большинство (82%) хондросарком длинных костей показывают интенсивное накопление при сканировании, тогда как при ЭХМ длинных костей отмечается слабое или умеренное увеличение накопления радиоизотопа только в 21% случаев [33].

### **Дифференциальный диагноз**

Болезнь Оллье следует дифференцировать от многих наследственных экзостозов. Наиболее важным критерием для отличия ЭХМ от остеохондром является локализация костных нарушений: остеохондромы локализуются на костной поверхности, а ЭХМ — в центральной части кости, что позволяет их различить с помощью рентгенографии [34]. Рентгенологические признаки болезни Оллье могут имитировать кистозно-фиброзный остеит [35].

## Лечение

Лечение болезни Оллье обычно консервативное до развития осложнений. Вызванные болезнью Оллье нарушения можно оставить и без лечения, потому что функционально они обычно не столь выражены. Хирургические вмешательства проводятся в случае формирования деформаций, несоответствия длины костей, патологических переломов и злокачественной трансформации ЭХМ.

### *Самые важные цели лечения болезни Оллье:*

1. Достижение механического выравнивания.
2. Достижение эквивалентной длины конечности для нормальной ходьбы.

3. Облегчение болей при патологических переломах.

Лечение должно быть направлено на более вовлеченные в процесс конечности, деформации и осложнения. Угловая деформация более чем на 25°, которая не корректируется обратной деформацией, является показанием к хирургическому вмешательству [36]. Может быть использована остеотомия, но она должна повторяться много раз. Наличие слабых костей — это проблема, которая затрудняет внутреннюю фиксацию. Илизаровская техника сложна, но обеспечивает эффективную механическую стабилизацию. Дистракционный остеосинтез усиливает превращение хряща в месте повреждения в новую пластинчатую кость [37, 38].

### *Дистракционный остеосинтез*

Остеотомия с последующим дистракционным остеосинтезом удлинением штифтом используется у пациентов, имеющих несоответствие по длине конечности. К примеру, E. Gapsia-Cimbrelo и соавт. [39] применяли технику остеотомии бедренной кости при ее укорочении с последующей дистракцией и остеосинтезом удлинением штифтом. При этом они добивались компенсации длины укороченной конечности.

### *Кортикопластика и диафизэктомия*

Частичная резекция кортикальной кости с выскабливанием опухоли (кортикопластика) проводилась E. Kim и соавт. [40] для устранения деформации кистей при болезни Оллье. Результатом кортикопластики явилось косметическое устранение дефектов без функциональных нарушений.

**Тотальная/субтотальная диафизэктомия и реконструкция** с использованием структурных ауто- или аллотрансплантатов применялась при наличии больших ЭХМ пальцев кистей [41, 42].

### *Резекционная остеопластика*

Резекция лучевой кости может выполняться в зависимости от степени поражения костных структур, когда присутствует дистракция кортикальной кости с выраженной деформацией [43–45]. Если поражение имеет обширный характер на одном сегменте, но затрагивает несколько костей с большой площадью, хирургическая тактика в первую очередь направлена на сохранение конечности с полным удалением ЭХМ. Если на операции не проводилось замещение костного дефекта алло- или ауто-трансплантатом, это может быть выполнено на втором этапе оперативного лечения. В ряде случаев пациенты могут

адаптироваться к функциональным изменениям и не нуждаются в повторной операции для замещения костных дефектов.

## Реабилитация

Применение ультразвука, криотерапии, лазерного облучения с последующим растяжением конечностей, активной мобилизации, трудотерапии, а также координационных упражнений улучшает функциональную способность пациентов с болезнью Оллье [46].

## Прогноз

Широко распространенные ЭХМ могут создавать меньше проблем, чем локализованные и потому трудно оценить прогноз болезни. Множественный ЭХМ увеличивает возможность рецидивов после хирургических вмешательств, и в этих случаях требуется тщательный мониторинг пациентов. Рекомендуются ежегодное наблюдение за пациентами с болезнью Оллье — как за детьми, так и за взрослыми. Такой контроль позволяет выявлять «скрытые» изменения головного мозга и органов брюшной полости [47, 48].

## Клиническое наблюдение

Пациентка С., 56 лет, предъявляла жалобы на боли в обоих коленных суставах, больше в правом, ограничение движения в нем, укорочение правой нижней конечности на 20 см, дискомфорт в области правой плечевой кости. Анамнез заболевания: в возрасте 3 лет в связи с деформацией и укорочением правой ноги консультировалась в детском отделении НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова. Установлен диагноз: болезнь Оллье. В связи с выраженными болями и функциональными нарушениями в возрасте 6 лет проведена ампутация правой голени с сохранением коленного сустава. С этого времени пациентка постоянно использовала экзопротезы на протяжении почти 30 лет (рис. 1). В конструкции протеза использовались компоненты из дерева и пластика весом более 3 кг, вызывая периодически дискомфорт, развитие пролежней, что требовало госпитализации. В последние пять лет пациентка носит протез голени модульного типа, разработанный специально для пациентов с врожденным недоразвитием костей (рис. 2). Смена протезов проводилась каждые 3–4 года. Пациентка с 30-летнего возраста до настоящего времени управляет автомобилем. Наблюдалась в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского до 2014 г. с диагнозом болезнь Оллье. Отмечалось недоразвитие правой нижней конечности с укорочением на 20 см и правого коленного сустава. Периодически проводилась терапия хондропротекторами (хондроитин сульфат 2 мл 200 мг по 2,0 внутримышечно — 30 инъекций; биоактивный концентрат мелких морских рыб 1,0 внутримышечно — 20 инъекций), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В ноябре 2021 г. в связи с установленным диагнозом остеохондроза и спондилоартроза поясничного, крестцового и копчикового отделов позвоночника проводилась аутоплазменная и ударно-волновая терапия, пациентка периодически принимала НПВП. В сентябре 2022 г. возникли боли в обоих плечевых суставах и верхней половине правой плечевой кости.



**Рис. 1.** Ортез, используемый пациенткой около 30 лет



**Рис. 2.** Экзопротез нижней конечности, выполненный по индивидуальным особенностям пациента



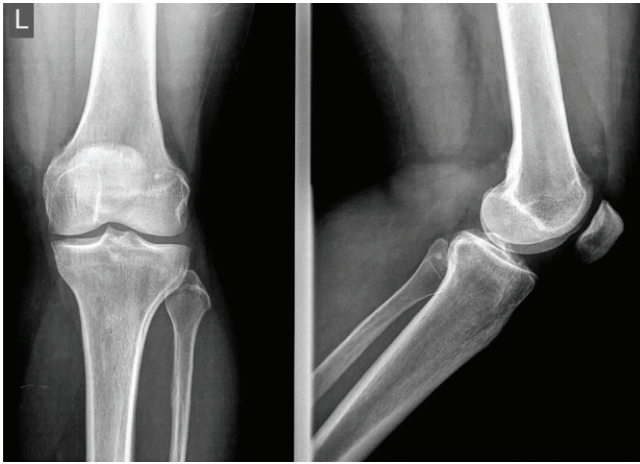
**Рис. 3.** Рентгенография плечевых костей в прямой проекции: левая плечевая кость не изменена; в правой плечевой кости определяются колбообразная деформация, искривление и увеличение в объеме верхней половины диафиза кости с перестройкой костной структуры в виде участков уплотнения костной ткани неправильной формы

Объективный осмотр. Пациентка правильного телосложения, хорошего питания. Рост 158 см, вес 76 кг, индекс массы тела 29 кг/м<sup>2</sup>. Кожа и видимые слизистые розовые, чистые. Лимфатические узлы не пальпируются, щитовидная железа не увеличена. Со стороны внутренних органов патологии не отмечается. Пульс 74/мин. Артериальное давление 130/50 мм рт. ст.

Костно-мышечная система. Пальпация плечевых суставов умеренно болезненна, в области верхней трети правой плечевой кости по наружной поверхности пальпируется уплотнение протяженностью 4–5 см. При рентгенологическом исследовании от 26.10.2021 выявлены деформация и неоднородность структуры с преобладанием уплотнений в верхней трети правой плечевой кости и обеих кистях, что соответствует рентгенологическим признакам, диагностируемых при болезни Оллье (ЭХМ; рис. 3, 4). Коленные суставы: левый коленный сустав внешне не изменен. Пальпация его болезненна со стороны медиального мыщелка, движения не ограничены, умеренная крепитация при движениях. При рентгенографии от 10.03.2023 выявлены единичные кальцификаты в мягких тканях. Суставные поверхности четкие и ровные. Щель сустава незначительно сужена. Заострение краев суставных поверхностей костей (рис. 5). Правый коленный сустав деформирован, с бугристой поверхностью за счет выраженных костных разрастаний в области эпиметафизов большеберцовой и бедренной костей. Локальное припухание околосуставных мягких тканей, отмечается локальное повышение температуры, признаки синовита. Выраженное ограничение подвижности правого коленного сустава. На рентгенограмме правого коленного сустава определяются выраженные булавовидные деформации с резким увеличением размеров эпиметафизов со значительным истончением кортикального



**Рис. 4.** Рентгенография кистей: определяются разная степени выраженности деформации 4-й правой и 5-й основных фаланг, 4-й левой и 5-й средних фаланг пальцев в виде множественных кистовидных просветлений костной ткани со склеротическим ободком с тотальным или локальным вздутием фаланг. Контуры костей местами неровные. Деструкция костей и периостальные реакции не выявляются



**Рис. 5.** Рентгенография левого коленного сустава в 2 проекциях: соотношение суставных поверхностей костей правильное; суставные поверхности четкие и ровные; щели суставов незначительно сужены; заострены края суставных поверхностей костей. Заключение: начальные дегенеративные изменения



**Рис. 6.** Рентгенография правого коленного сустава в 2 проекциях: определяются выраженные булавовидные деформации с резким увеличением размеров эпиметафизов и со значительным истончением кортикального слоя бедренной и большеберцовой костей. Очаги поражения костей представлены множественными участками просветления костной ткани, соответствующими большим скоплениям хрящевой ткани в костях, чередующимися с участками уплотнения костной ткани. Заключение: дисхондроплазия (болезнь Оллье) в фазе ассимиляции и оссификации хрящевых масс правой бедренной и большеберцовой костей.

слоя бедренной и большеберцовой костей. Очаги поражения костей представлены множественными участками просветления костной ткани, соответствующими большим скоплениям хрящевой ткани в костях, чередующимися с участками уплотнения костной ткани. Очаги поражения четко ограничены от неизменной структуры диафизов костей. Правый коленный сустав анатомически неправильно сформирован, суставные поверхности неконгруентны, с неровными контурами, скошенными по отношению друг к другу. Картина характерна для дисхондроплазии-болезни Оллье; фаза ассимиляции и оссификации хрящевых масс

в правой бедренной и большеберцовой костях в области коленного сустава (рис. 6).

### Обсуждение

Болезнь Оллье определяется наличием множественных энхондром (трех и более) и характеризуется ассиметричным распространением хрящевых изменений, которые отличаются чрезвычайной вариабельностью размеров, числа, локализации и дальнейшей эволюции во времени. Энхондромы по частоте занимают второе место после остеохондром [1, 5, 6]. Некоторые фенотипы со скелетной деформацией иногда не диагностируются, поэтому случаев болезни Оллье может быть гораздо больше. Обычно заболевание проявляется в детском возрасте, но может встречаться и у взрослых [20, 21]. Как правило, костные нарушения возникают и нарастают до половой зрелости, но со временем ремоделируются в нормальную кость [22]. Энхондромы более часто располагаются в пальцах, пястных и реже — в запястных костях [26]. Нередко встречаются и в длинных костях: бедренной, большеберцовой и плечевых. Редко отмечается укорочение костей, связанное с дефектом продольного роста. Необходимо проводить дифференциальную диагностику со многими наследственными экзостозами. Наиболее важным критерием, позволяющим отличить энхондромы от остеохондром является локализация костных изменений: остеохондромы располагаются на костной поверхности, а энхондромы в центральной части кости [31, 32]. Наиболее частыми осложнениями болезни являются деформация и укорочение костей, патологические переломы, кальцификация в хрящевом матриксе и гематомы [31, 34]. С увеличением возраста развиваются признаки вторичного остеоартита. Наиболее тяжелым исходом энхондрозов является их трансформация в хондросаркому [27–29]. Самыми важными целями лечения болезни Оллье являются достижение механического выравнивания и эквивалентной длины конечности для нормальной ходьбы, уменьшение болей; хирургическое лечение применяется при объективных показаниях [36, 37, 39, 43, 44, 46]. В нашем случае диагноз болезни Оллье у пациентки установлен в возрасте 3 лет. Учитывая совокупность следующих факторов: деформацию фаланг пальцев кистей, большеберцовой и малоберцовой костей правой голени, укорочение правой нижней конечности, нарушение функции правой ноги и правого коленного сустава. В возрасте 6 лет проведена ампутация правой голени с сохранением коленного сустава. В последующем на протяжении 50 лет пациентка использовала различные экзопротезы и протез модульного типа, разработанный специально для пациентов с врожденной патологией костного аппарата. В 2014 г. пациентке установлен диагноз вторичного остеоартрита коленных суставов. Проводилась терапия хондропротекторами (хондритина сульфат натрия 2 мл 200 мг по 2,0 внутримышечно — 30 инъекций; биоактивный концентрат мелких морских рыб 1,0 внутримышечно — 20 инъекций), различными НПВП с временным эффектом. В связи с усилением болей в коленных суставах, больше в правом, ограничением движений в правом коленном суставе и в плечевых суставах на основании жалоб пациентки, анамнеза болезни, клинической симптоматики, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования установлен диагноз: болезнь Оллье. Вторичный гонартроз (III–IV стадия справа, I–II стадия слева по Келлгрону). Протез правой конечности. За период

с марта 2022 г. были проведены два курса терапии препаратом глюкозамин — 400 мг внутримышечно с последующим его приемом в саше в дозе 1,55 г в сутки в течение 6 месяцев, НПВП при болях в суставах; местно — гель НПВП, лечебная физкультура. Отмечено значительное улучшение клинической симптоматики. Пациентка продолжает трудовую деятельность и пользуется автомобилем.

### Заключение

Диагностика и лечение болезни Оллье является прерогативой врачей-ортопедов. Пациенты с данной патологией обращаются к ревматологу, когда с возрастом 50 лет и старше присоединяются признаки вторичного остеоар-

трита, что и наблюдалось у данной больной. Демонстрация клинического случая дает представление о заболевании, редко встречающемся в ревматологической практике.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lewis RJ, Ketcham AS. Maffucci's syndrome: Functional and neoplastic significance. Case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55(7):1465-1479.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon:IARC Press;2002.
- Auyeung J, Mohanty K, Tayton K. Maffucci lymphangioma syndrome: An unusual variant of Ollier's disease, a case report and a review of the literature. *J Pediatr Orthop B.* 2003;12(2):147-150. doi: 10.1097/01.bpb.0000049563.52224.ef
- Suringa DW, Ackerman AB. Cutaneous lymphangiomas with dyschondroplasia (Maffucci's syndrome). A unique variant of an unusual syndrome. *Arch Dermatol.* 1970;101(4):472-474.
- Spranger J, Kemperdieck H, Bakowski H, Opitz JM. Two peculiar types of enchondromatosis. *Pediatr Radiol.* 1978;7(4):215-219. doi: 10.1007/BF02386711
- Khoo RN, Peh WC, Guglielmi G. Clinics in diagnostic imaging (124). Multiple enchondromatosis in Ollier disease. *Singapore Med J.* 2008;49(10):841-845;quiz 846.
- Silve C, Jüppner H. Ollier disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:37. doi: 10.1186/1750-1172-1-37
- Rosberg A. Zur Erblichkeit der Knochenchondrome [Heredität of osteochondromas]. *Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed.* 1959;90(1):138-139. (In German).
- Carbonell Juanico M, Vineta Teixido J. [A further case of congenital generalized dyschondrotheosis, Ollier type]. *Rev Esp Pediatr.* 1962;18:91-99. (In Spanish).
- Halal F, Azouz EM. Generalized enchondromatosis in a boy with only platyspondyly in the father. *Am J Med Genet.* 1991;38(4):588-592. doi: 10.1002/ajmg.1320380418
- Jaffe HL, Lichtenshtein L. Solitary benign enchondroma of bone. *Arch Surg.* 1943;46:480-493.
- Couvineau A, Wouters V, Bertrand G, Rouyer C, Gérard B, Boon LM, et al. *PTHR1* mutations associated with Ollier disease result in receptor loss of function. *Hum Mol Genet.* 2008;17(18):2766-2775. doi: 10.1093/hmg/ddn176
- Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, van Ruler MA, Kuijjer ML, Oosting J, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet.* 2011;43(12):1256-1261. doi: 10.1038/ng.1004
- Bathla G, Gupta S, Ong CK. Multifocal intracranial astrocytoma in a pediatric patient with Ollier disease. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22(1):58-62. doi: 10.4103/0971-3026.95406
- Amary MF, Damato S, Halai D, Eskandarpour M, Berisha F, Bonar F, et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet.* 2011;43(12):1262-1265. doi: 10.1038/ng.994
- White MS, Martin PL, McLean TW. Acute myelogenous leukemia associated with Ollier disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(3):645-646. doi: 10.1002/pbc.21050
- Chang S, Prados MD. Identical twins with Ollier's disease and intracranial gliomas: Case report. *Neurosurgery.* 1994;34(5):903-906;discussion 906.
- Unni KK. Cartilaginous lesions of bone. *J Orthop Sci.* 2001;6(5):457-472. doi: 10.1007/s007760170015
- Miyawaki T, Kinoshita Y, Iizuka T. A case of Ollier's disease of the hand. *Ann Plast Surg.* 1997;38(1):77-80. doi: 10.1097/00000637-199701000-00015
- Bessler W, Grauer W, Allemann J. Case report 726. Enchondromatosis of the left femur and hemipelvis (Ollier's disease). *Skeletal Radiol.* 1992;21(3):201-204. doi: 10.1007/BF00242138
- Kołodziej L, Kołban M, Zacha S, Chmielnicki M. The use of the Ilizarov technique in the treatment of upper limb deformity in patients with Ollier's disease. *J Pediatr Orthop.* 2005;25(2):202-205. doi: 10.1097/01.bpo.0000149859.12282.67
- Chapman MW (ed). Chapman's orthopedic surgery; 3rd ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams;2000.
- Ly JQ, Beall DP. A rare case of infantile Ollier's disease demonstrating bilaterally symmetric extremity involvement. *Skeletal Radiol.* 2003;32(4):227-230. doi: 10.1007/s00256-002-0609-6
- Dorfman HD, Czeniak B (eds). Bone tumors. St. Louis, MO:Mosby;1998.
- Dahlin DC, Salvador AH. Cartilaginous tumors of the soft tissues of the hands and feet. *Mayo Clin Proc.* 1974;49(10):721-726.
- Shapiro F. Ollier's disease. An assessment of angular deformity, shortening, and pathological fracture in twenty-one patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(1):95-103.
- Kaplan RP, Wang JT, Amron DM, Kaplan L. Maffucci's syndrome: Two case reports with a literature review. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(5 Pt 2):894-899. doi: 10.1016/0190-9622(93)70265-u
- Wu KK, Frost HM, Guise EE. A chondrosarcoma of the hand arising from an asymptomatic benign solitary enchondroma of 40 years' duration. *J Hand Surg Am.* 1983;8(3):317-319. doi: 10.1016/s0363-5023(83)80169-5
- Liu J, Hudkins PG, Swee RG, Unni KK. Bone sarcomas associated with Ollier's disease. *Cancer.* 1987;59(7):1376-1385. doi: 10.1002/1097-0142(19870401)59:7<1376::aid-cnrcr2820590725>3.0.co;2-f
- Bükte Y, Necmioglu S, Nazaroğlu H, Kilinc N, Yilmaz F. A case of multiple chondrosarcomas secondary to severe multiple symmetrical enchondromatosis (Ollier's disease) at an early age. *Clin Radiol.* 2005;60(12):1306-1310. doi: 10.1016/j.crad.2005.05.019
- Resnick D. Diagnostic of bone and joint disorders. Philadelphia, PA:Lippincott Williams@Wilkins;2005.
- Murphy MD, Flemming DJ, Boyea SR, Bojescul JA, Sweet DE, Temple HT. Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: Differentiating features. *Radiographics.* 1998;18(5):1213-1237;quiz 1244-1245. doi: 10.1148/radiographics.18.5.9747616
- Kobayashi H, Kotoura Y, Hosono M, Sakahara H, Hosono M, Yao ZS, et al. Diagnostic value of Tc-99m (V) DMSA for chondrogenic tumors with positive Tc-99m HMDP uptake on bone

- scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 1995;20(4):361-364. doi: 10.1097/00003072-199504000-00015
34. Pannier S, Legeai-Mallet L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):45-54. doi: 10.1016/j.berh.2007.12.004
  35. Sanderson GH, Smyth FS. Chondrodysplasia (Ollier's disease): A report of a case resembling osteitis fibrosa cystica. *J Bone Joint Surg Am*. 1938;20:61-62.
  36. Watanabe K, Tsuchiya H, Sakurakichi K, Yamashiro T, Matsubara H, Tomita K. Treatment of lower limb deformities and limb-length discrepancies with the external fixator in Ollier's disease. *J Orthop Sci*. 2007;12(5):471-475. doi: 10.1007/s00776-007-1163-9
  37. Sharif B, Lindsay D, Saifuddin A. Update on the imaging features of the enchondromatosis syndromes. *Skeletal Radiol*. 2022;51(4):747-762. doi: 10.1007/s00256-021-03870-0
  38. Илизаров ГА, Шевцев ВИ. Бескровный компрессионно-дистракционный остеосинтез при лечении ложных суставов плечевой кости. *Военно-медицинский журнал*. 1974;(6):27-31. [Ilizarov GA, Shevtsov VI. Bloodless compression-distraction osteosynthesis in the treatment of pseudarthroses of the humerus. *Military Medical Journal*. 1974;(6):27-31 (In Russ.)].
  39. García-Cimbrelo E, Curto de la Mano A, García-Rey E, Cordeiro J, Marti-Ciruelos R. The intramedullary elongation nail for femoral lengthening. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84(7):971-977. doi: 10.1302/0301-620x.84b7.12984
  40. Kim E, Miyake J, Kataoka T, Oka K, Moritomo H, Murase T. Corticoplasty for improved appearance of hands with Ollier disease. *J Hand Surg Am*. 2012;37(11):2294-2299. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.08.006
  41. Miyakawa G. Replacement of the shaft of the phalanx with iliac bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1961;43:905-907.
  42. Fatti JF, Mosher JF. Treatment of multiple enchondromatosis (Ollier's disease) of the hand. *Orthopedics*. 1986;9(4):512-518. doi: 10.3928/0147-7447-19860401-09
  43. Ulutaş K, Menderes A, Yilmaz M. Enchondromatosis of the hand: Severe and mild forms, and treatment modalities. *Ann Plast Surg*. 2001;47(2):214-215. doi: 10.1097/00000637-200108000-00023
  44. Al-Qattan MM, Javed K, Pant R. An unusual case of multiple hand enchondromas. *J Hand Surg Eur Vol*. 2010;35(4):321-322. doi: 10.1177/1753193409360738
  45. Klausmeyer MA, Cohen MJ, Kulber DA. Reconstruction of Ollier disease in a severely involved hand. *Ann Plast Surg*. 2013;71(6):646-648. doi: 10.1097/SAP.0b013e318255a3ce
  46. Formis A, Allegri S, Posteraro L. Rehabilitation experience in a case of Ollier's disease. *Acta Biomed*. 2003;74(3):151-156.
  47. Sassoon AA, Fitz-Gibbon PD, Harmsen WS, Moran SL. Enchondromas of the hand: factors affecting recurrence, healing, motion, and malignant transformation. *J Hand Surg Am*. 2012;37(6):1229-1234. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.03.019
  48. Kumar A, Jain VK, Bharadwaj M, Arya RK. Ollier disease: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Orthopedics*. 2015;38(6):e497-506. doi: 10.3928/01477447-20150603-58

Денисов Л.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6064-7880>

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

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>



ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫЕ  
ПАЦИЕНТЫ  
КАЖДЫЙ ДЕНЬ  
ВЫНУЖДЕНЫ  
БАЛАНСИРОВАТЬ<sup>1, 2</sup>



**Такие пациенты подвержены  
непропорционально высокому риску  
инфицирования и тяжелого течения  
COVID-19, даже после вакцинации<sup>2</sup>**

Узнайте почему  
в видеоролике

(1 мин.)



COVID-19 — (coronavirus disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 г.;

1. Evans RA, et al. Lancet Reg Health Eur. 2023;35:100747.

2. Dube S, et al. Abstract presented at ECCMID, 27–30 April 2024, Barcelona, Spain. P0409.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 123112, г. Москва,  
1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30.  
Тел.: +7 (495) 799-56-99

Номер одобрения: RU-22361. Дата одобрения: 17.09.2024. Дата истечения: 16.09.2026.

AstraZeneca 



# Артлегия®

## олокизумаб

# Искусство в каждом движении



[www.artlegia.com](http://www.artlegia.com)

## Олокизумаб – первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита<sup>1-2</sup>, блокирующий цитокин, а не рецептор<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 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 <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> 01.10.2024

<sup>2</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов и др.) 01.10.2024  
[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_therapeutic\\_area\\_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation) (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) 01.10.2024

<sup>3</sup> Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *Mabs*. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шой С., Борн Т., Майер С., Кэррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Панеки 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 Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: *Nat Immunol*. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. *Естественная иммунология* 2015, май

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения АРТЛЕГИИ**

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 АЛП; 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 реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИИ 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](mailto: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](mailto:info@rpharm.ru).

**Производитель:** Российская Федерация, Ярославская область, г.Ярославль, ул.Громова, д.15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

ПРОМО-090824001  
РЕКЛАМА

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, РАСПРОСТРАНЕНИЯ НА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЯХ. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ И НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЕЕ**

