

2025 63 (1)

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



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



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ





# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2025;  
63(1)

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

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

## Главный редактор

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

## Заместитель главного редактора

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

## Ответственный секретарь

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

## Научный редактор

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

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Executive secretary

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

## Science Editor

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

## Иностранные члены редколлегии:

М.И. Гойчева – доцент, София, Болгария  
Н. Дамьянов – профессор, Белград, Сербия  
Е. Файст – профессор, Берлин, Германия  
А.А. Ароян – к.м.н., Ереван, Армения  
Ч.Т. Баймухамедов – к.м.н., Шымкент, Казахстан  
Н.И. Гусейнов – д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан  
Б.Г. Исаева – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан  
Е.Ю. Картвелишвили – д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия  
О.В. Лобаченко – к.м.н., Бишкек, Кыргызстан  
Н.А. Мартусевич – к.м.н., Минск, Беларусь  
Ё.У. Саидов – д.м.н., Душанбе, Таджикистан  
Г.А. Тогизбаев – д.м.н., Алматы, Казахстан

## EDITORIAL BOARD:

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

## Foreign members of the Editorial Board:

M.I. Goicheva – Associate Professor, Sofia, Bulgaria  
N. Damjanov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia  
E. Feist – Professor of Medicine, Berlin, Germany  
A.A. Aroyan – PhD, Yerevan, Armenia  
Ch. T. Baimukhamedov – MD, Shymkent, Kazakhstan  
N.I. Guseinov – Professor, MD, Baku, Azerbaijan  
B.G. Isaeva – Professor, MD, Almaty, Kazakhstan  
E. Yu. Kartvelishvili – Professor, MD, Tbilisi, Georgia  
O.V. Lobachenko – PhD, Bishkek, Kyrgyzstan  
N.A. Martusevich – MD, Minsk, Belarus  
Yo. U. Saidov – MD, Dushanbe, Tajikistan  
G. A. Togizbaev – MD, Almaty, Kazakhstan

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Р.М. Балабанова, Москва, Россия

Е.А. Галушко, Москва, Россия

Л.Н. Денисов, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

Н.А. Шостак, Москва, Россия

Ш. Эрдес, Москва, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

**EDITORIAL BOARD:**

R. M. Balabanova, Moscow, Russia

E.A. Galushko, Moscow, Russia

L. N. Denisov, Moscow, Russia

A. I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I. A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

N. I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

G. V. Lukina, Moscow, Russia

K.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E. N. Otteva, Khabarovsk, Russia

A. P. Rebrov, Saratov, Russia

V. N. Sorotskaya, Tula, Russia

N. M. Chernykh, Voronezh, Russia

N. P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

N. A. Shostak, Moscow, Russia

Sh. Erdes, Moscow, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А  
**Главный редактор**  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
**Ответственный секретарь**  
(495) 109-29-10 доб. 2902  
**Зав. редакцией**  
Вера Николаевна Калмыкова  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.  
Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации в Государственном комитете  
РФ по печати ПИ № 77-1738  
от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая  
ревматология» в сети Интернет:  
<http://www.rheumatolog.ru>  
<http://www.elibrary.ru>  
<http://mediar-press.net>

Научно-практическая ревматология,  
2025;63(1):1–113  
© 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 27.02.2025  
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

Спорные вопросы номенклатуры и терминологии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция .....	5
<i>М.С. Елисеев, Е.Л. Насонов</i>	

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023 .....	12
<i>Т.М. Решетняк</i>	

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Радиомика — фронтир современной ревматологии: достижения и перспективы визуализации поражения органов грудной клетки .....	24
<i>Т.В. Бекетова, Е.Л. Насонов, М.А. Алексеев, Е.И. Щепихин, Ю.Н. Филиппович, А.С. Кружалов, А.Ю. Филиппович, В.А. Кульбак, Д.А. Аргунова, П.Г. Шахнович, Т.А. Праздничных, М.П. Обидин, Т.Н. Краснова, Н.Н. Владимирова</i>	

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Галектины, антитела к ним и галектин-3-связывающий белок при системной красной волчанке .....	37
<i>Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов</i>	

## ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Активация моноцитов и ранние проявления сердечно-сосудистых заболеваний у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями .....	46
<i>М.В. Шалыгина</i>	

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность быстрой эскалации дозы метотрексата при ревматоидном артрите (результаты многоцентрового исследования «МЕТЕОР») .....	55
<i>В.Н. Амирджанова, Е.Ю. Полищук, О.Н. Аношенкова, И.Б. Виноградова, Е.В. Зонова, Л.В. Иванова, Р.Р. Самигуллина, Т.С. Сальникова, Е.Л. Шахраманова, Е.И. Шмидт, С.П. Якупова, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов</i>	
Опыт использования анифролумаба в лечении пациентов с системной красной волчанкой .....	64
<i>Е.В. Болотова, Е.В. Яковлева, Е.К. Ильиных, Т.А. Рассовская</i>	
Высокая эффективность и удержание на терапии левилимабом пациентов с ревматоидным артритом в реальной практике .....	70
<i>А.И. Загребнева, Е.Н. Симонова, Ю.А. Гаврикова, В.В. Долгов, Г.А. Тогизбаев</i>	
Алгоритм диагностики поражения осевого скелета при псориатическом артрите .....	79
<i>Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева, Л.Д. Воробьева, Е.Ю. Логинова, Ю.Л. Корсакова, П.О. Трёмаскина, А.В. Смирнов, М.М. Урумова, С.И. Глухова</i>	
Применение индекса необратимых повреждений при системной склеродермии .....	86
<i>Л.П. Ананьева, В.В. Бабак, А.Д. Колтакова, О.А. Конева, О.В. Десинова, М.Н. Старовойтова, О.Б. Овсянникова, Р.У. Шаяхметова</i>	
Клиническое значение интерферонового статуса у пациентов с системной красной волчанкой. Предварительные данные ...	95
<i>Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, Л.В. Кондратьева, Е.В. Четина, А.С. Авдеева, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов</i>	
Поражение шейного отдела позвоночника при ревматоидном артрите — трудности диагностики и лечения .....	104
<i>Е.И. Шмидт, А.А. Клименко, А.В. Новикова, М.А. Некрасов, Л.П. Беликова, А.П. Ракша, В.В. Бабенков, Г.А. Арутюнян, М.Р. Мазра</i>	

## ЮБИЛЕЙ

К 80-летию академика РАН Вадима Ивановича Мазурова .....	112
--	-----

## ИНФОРМАЦИЯ

План мероприятий на 2025 год .....	114
------------------------------------	-----

# C O N T E N T S

## LEADING ARTICLE

- Controversial issues of nomenclature and terminology of calcium pyrophosphate crystal deposition disease ..... 5  
*Maxim S. Eliseev, Evgeny L. Nasonov*

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

- Classification criteria of antiphospholipid syndrome ACR/EULAR 2023 and comments on them ..... 12  
*Tatiana M. Reshetnyak*

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Radiomics as a new frontier in modern rheumatology: Chest pathology visualization advances and prospects ..... 24  
*Tatiana V. Beketova, Evgeny L. Nasonov, Mikhail A. Alekseev, Evgeniy I. Shchepikhin, Yuriy N. Philippovich, Alexey S. Kruzhalov, Andrey Yu. Philippovich, Vladimir A. Kulbak, Daria A. Argunova, Pavel G. Shakhnovich, Trofim A. Prazdnichnykh, Mikhail P. Obidin, Tatiana N. Krasnova, Nadezhda N. Vladimirova*

## REVIEWS AND LECTURES

- Galectins, antibodies to them and galectin-3 binding protein in systemic lupus erythematosus ..... 37  
*Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova, Evgeny L. Nasonov*

## YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Activation of monocytes and early manifestations of cardiovascular diseases in patients with immuneinflammatory rheumatic diseases ..... 46  
*Maria V. Shalygina*

## ORIGINAL RESEARCH

- Efficacy and safety of rapid dose escalation of methotrexate in rheumatoid arthritis. Results of the multicenter “METEOR” study ..... 55  
*Vera N. Amirjanova, Elena Yu. Polishchuk, Olga N. Anoshenkova, Irina B. Vinogradova, Elena V. Zonova, Larisa V. Ivanova, Ruzana R. Samigullina, Tatiana S. Salnikova, Elena L. Shakhramanova, Evgeniya I. Shmidt, Svetlana P. Yakupova, Aleksander M. Lila, Evgeny L. Nasonov*
- Experience of using Anifrolumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus ..... 64  
*Elena V. Bolotova, Evgeniya V. Jakovleva, Ekaterina K. Ilinykh, Tatyana A. Rassovskaya*
- High efficacy and retention rate of levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in real-life practice ..... 70  
*Alena I. Zagrebneva, Elena N. Simonova, Yuliya A. Gavrikova, Vladislav V. Dolgov, Galymzhan A. Togizbayev*
- Diagnostic algorithm for axial involvement in psoriatic arthritis ..... 79  
*Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Lyubov D. Vorobyeva, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Polina O. Tremaskina, Alexander V. Smirnov, Margarita M. Urumova, Svetlana I. Glukhova*
- The use of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index in systemic sclerosis ..... 86  
*Lidia P. Ananyeva, Valeriya V. Babak, Anastasiya D. Koltakova, Olga A. Koneva, Oxana V. Desinova, Mayya N. Starovoytova, Olga B. Ovsyannikova, Rushana U. Shayakhmetova*
- Clinical significance of interferon status in patients with systemic lupus erythematosus. Preliminary data ..... 95  
*Tatiana A. Panafidina, Tatiana V. Popkova, Yulia N. Gorbunova, Liubov V. Kondratyeva, Elena V. Tchentina, Anastasia S. Avdeeva, Aleksander M. Lila, Evgeny L. Nasonov*
- Damage to the cervical spine with rheumatoid arthritis – difficulties of diagnostics and patient management ..... 104  
*Evgeniya I. Shmidt, Alesya A. Klimenko, Anna V. Novikova, Mikhail A. Nekrasov, Larisa P. Belikova, Aleksander P. Raksha, Vadim V. Babenkov, Gamlet A. Arutyunyan, Marianna R. Mazra*

## ANNIVERSARY

- To the 80th anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vadim Ivanovich Mazurov ..... 112

## INFORMATION

- Action plan for 2025 ..... 114

# Спорные вопросы номенклатуры и терминологии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

М.С. Елисеев, Е.Л. Насонов

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

Поступила 20.12.2024  
Принята 27.12.2024

Начиная с момента обнаружения в начале 60-х годов прошлого века D.J. McCarty кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости пациента с подозрением на подагру, описания D. Zitnan и S. Sitaj рентгенологических признаков кальцификации хряща, последующего появления терминов «псевдоподагра» и «хондрокальциноз» и вплоть до настоящего времени не решен вопрос стандартизации терминов и определений, связанных с заболеванием, состояний и симптомов. Рассмотренные в статье различные альтернативные варианты названий заболевания и классификации фенотипов должны быть основой для создания единой номенклатуры болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция, отражающей суть заболевания и понятной для врачей и пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, кристаллы пирофосфата кальция, хондрокальциноз, псевдоподагра, пирофосфатная артропатия

**Для цитирования:** Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Спорные вопросы номенклатуры и терминологии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):5–11.

## CONTROVERSIAL ISSUES OF NOMENCLATURE AND TERMINOLOGY OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE

Maxim S. Eliseev, Evgeny L. Nasonov

Since the discovery in the early 1960s by D.J. McCarty crystals of calcium pyrophosphate in the synovial fluid of a patient with suspected gout, descriptions by D. Zitnan and S. Sitaj of radiological signs of cartilage calcification, and the subsequent appearance of the terms “pseudogout” and chondrocalcinosis, up to the present time, the issue of standardization of terms and concepts related to the disease of conditions and symptoms has not been resolved. The various alternative names of the disease and classification of phenotypes considered in the article should be the basis for creating a unified nomenclature of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals, reflect the essence of the disease, and be understandable to doctors and patients.

**Key words:** calcium pyrophosphate crystal deposition disease, crystals of calcium pyrophosphate, chondrocalcinosis, pseudogout, pyrophosphate arthropathy

**For citation:** Eliseev MS, Nasonov EL. Controversial issues of nomenclature and terminology of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):5–11 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-5-11

### История изучения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция в основных терминах и понятиях

В отличие от подагры, история изучения которой исчисляется тысячелетиями, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), также относящаяся к группе микрокристаллических артритов и распространенная едва ли не столь же широко, как подагра, впервые была описана всего несколько десятилетий назад [1], хотя первое упоминание об отложениях кристаллов кальция в хрящевой ткани датируется еще 1842 г. Roderick McLeod при проведении очередной аутопсии был удивлен наличию какой-то белой порошкообразной субстанции на поверхности суставного хряща [2]. Весьма вероятно, речь шла о хондрокальцинозе (ХК). Через три десятилетия R. Adams опубликовал еще одно подробное описание ХК фиброзного хряща мениска, наблюдаемого на аутопсии у пациента с хроническим течением ревматизма [2]. Совершенно логично,

что вплоть до работ D.J. McCarty обычными ошибочными диагнозами при БДПК была все та же подагра, диагноз которой на протяжении многих веков выставляли едва ли не в каждом случае артрита [3], а также ревматоидный артрит (РА), остеоартрит (ОА), спондилоартрит и др. Однако все изменилось с появлением рентгенографии, которая позволила выявлять депозиты кристаллов кальция внутри хряща прижизненно. В 1922 г. J. Calvé и M. Galland запатентовали визуализированную ими на рентгенограмме кальцификацию межпозвоночных дисков, симулирующую, по мнению авторов, довольно распространенный тогда туберкулезный артрит межпозвоночных суставов (болезнь Потта) [2]. Спустя 5 лет молодой хирург F. Mandl, который заложил фундаментальные принципы патофизиологии парашитовидной железы и впервые провел страдавшему фиброзно-кистозным остеоитом (болезнь Энгеля – Реклингхаузена) 34-летнему водителю трамвая паратиреоидэктомии, опроверг гипотезу о компенсаторной гиперплазии

паразитовидной железы при этой патологии [4] и опубликовал монографию, посвященную заболеваниям коленных суставов, где были представлены рентгенограммы с признаками кальцификации хряща [2]. Тогда же, в 1929 г., Т. Tobler [5] обнаружил кальцификацию в 25% из 400 менисков, полученных от 100 трупов различного возраста (от раннего детского до старческого). Много позже D.J. McCarty и соавт. [6], которые провели значительно большее по объему исследование (2 270 препаратов менисков) и выполняли химический анализ полученного материала, показали, что посмертная рентгенография позволила выявить кальцификацию у 3,3% из 215 трупов. Во многих случаях кальцинаты были слишком малы для идентификации. Это было явным признаком того, что обычной рентгенографии для ранней диагностики явно недостаточно. В тех случаях, когда проведение анализа было возможно, 95% кристаллов были идентифицированы именно как кристаллы пирофосфата кальция (ПФК).

Однако изучение генеза обусловленных кальцификацией изменений в хряще, их связи с конкретными клиническими проявлениями, а также разработка номенклатуры патологических процессов, симптомов и самой болезни были начаты только во второй половине XX века. Даже сегодня терминология, используемая при БДПК, сложна для врачей и пациентов и отличается многообразием синонимичных названий, аббревиатур, использование которых отражает отсутствие единой концепции изучения болезни [7]. Глобально ничего не изменилось и относительно 70-х годов прошлого века, когда изучение БДПК только набирало обороты. В 1977 г. D.J. McCarty писал: «Обилие названий, предложенных для описания обусловленного отложениями кристаллов ПФК состояния, уступает только разнovidностям его клинической картины» [6].

До сих пор существует путаница относительно термина ХК. Этот термин (исходно – «суставной ХК») был описан и введен в обиход как рентгенологический феномен в 1960 г. чехословацкими ревматологами D. Zitnan и S. Sitaj [8], которые два года спустя впервые в истории описали несколько семейных случаев «суставного ХК» с хроническим олигоартритом в словацких семьях [9]. За год до этого пионеры изучения микрокристаллических артритов D.J. McCarty и J.L. Hollander [10] в работе, посвященной роли кристаллов уратов в генезе подагры, обнаружили, что у двух пациентов с предварительным диагнозом подагры оптические свойства и форма кристаллов в синовиальной жидкости были иными. У одного из них определялись классические признаки острого артрита, характерного для подагры, но сывороточный уровень мочевой кислоты повышен не был. Исследования были продолжены, и дальнейшее изучение образцов синовиальной жидкости из воспаленных суставов позволило тому же коллективу авторов всего годом позже выявить еще шесть случаев острого артрита у пациентов с «неподагрическими» кристаллами, часть из которых были фагоцитированы лейкоцитами [11]. Последующий химический анализ позволил определить, что эти кристаллы отличаются от кристаллов моноурата натрия (МУН) не только по форме и оптическим свойствам, но и по структуре, – это были кристаллы ПФК [12]. Учитывая, что артриты, ассоциированные с кристаллами МУН и ПФК, по мнению авторов, были идентичны по своим клиническим проявлениям, вновь открытая патология получила название «псевдоподагра» («синдром псевдоподагры») [12]. Данный тер-

мин, впервые использованный D.J. McCarty, прочно утвердился в ревматологическом лексиконе на долгие годы, но вскоре был раскритикован ревматологами. Довольно быстро также было установлено, что обнаружение типичных рентгенологических признаков ХК в гиалиновом или волокнистом хряще не может быть столь же специфичным и ценным с диагностической точки зрения признаком, как идентификация кристаллов, однако он не вызывал и не вызывает сомнений как описательный термин [7]. То, что линейные или в виде точечных вкраплений плотные гиперденсные образования по ходу рентгенонегативных хрящей на рентгенограммах не всегда являются именно кристаллами ПФК, было установлено D.J. McCarty и соавт. [13] также уже в седьмом десятилетии XX века. Помимо ПФК дигидрата ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  или CPPD) (т. е. собственно кристаллов ПФК), при тщательнейшем аутопсийном рентгенологическом и кристаллографическом изучении менисков у трупов могли обнаруживаться кристаллы ортофосфата кальция ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), а также кристаллы апатита. Вне зависимости от вида кристаллов рентгенологически они могут быть расценены как ХК. Тем не менее сам термин «хондрокальциноз» (греческий «chondros» (хрящ) + «calcinosis» (кальциноз)) отражает суть патологического процесса, и это полный синоним английского словосочетания «cartilage calcification» (кальцификация хряща). Это должно полностью исключать инсинуации относительно того, что предпочтительней, как полагает S.K. Tedeschi [14], использовать именно англоязычный вариант.

Не стал универсальным и термин «псевдоподагра». Оказалось, что клиническая картина при депонировании кристаллов ПФК крайне многообразна, и вслед за «псевдоподагрой» последовала череда названий с приставкой «псевдо-». Они подчеркивали схожесть клиники отдельных фенотипов связанных с отложением кристаллов ПФК артритов с другими ревматическими, да и не только ревматическими, патологиями (псевдоревматоидная, псевдоартрозная, псевдонейропатическая формы). Сам же диагноз подагры, как и «псевдоподагры», стал впервые за тысячелетия независим от клиники. Первостепенное значение было отдано идентификации кристаллов: при выявлении кристаллов МУН выставлялся диагноз подагры, при выявлении кристаллов ПФК – диагноз «псевдоподагры». Позднее было решено, что термин «псевдоподагра» может быть закреплен исключительно за случаями острых приступов артрита, связанных с кристаллами ПФК, так как приступы артрита, напоминающие подагрические, развиваются далеко не у всех пациентов [15].

В некоторых странах ранее, например в Англии (а в Российской Федерации – многими исследователями и в настоящее время), использовался термин «пирофосфатная артропатия» [16, 17], предложенный в 1969 г. для описания структурных изменений, происходящих в суставах в присутствии кристаллов ПФК [18]. По сути это было названием псевдоартрозной формы БДПК, одного из фенотипов болезни [6]. Идеологом и инициатором исследования рентгенологически различимых изменений в суставах при «псевдоподагре» был известнейший рентгенолог современности W. Martel [19], изучавший особенности рентгенологических проявлений ревматических заболеваний и описавший в том числе перфорированные эрозии в виде крысиного укуса как классические рентгенологические признаки подагры. Однако, согласно меткому замечанию,

сделанному D.J. McCarty еще в 1977 г., ненавидевшим, по его же словам, этот термин, обоснование данного названия по сути мало чем отличается от обоснования преимуществ праворульных автомобилей над леворульными [6]. По его мнению, депонирование кристаллов может быть эпифеноменом, процессы формирования кристаллов и дегенерация хряща — следствием общего метаболического процесса. И хотя особенности воспаления в суставах и близлежащих тканях определяют разнообразие клиники заболевания, доказательств того, что дегенерация суставов является прямым следствием действия именно ПФК, нет; при этом прямая корреляция концентрации ПФК в синовиальной жидкости и плазме крови с деструктивными процессами в суставах отсутствует [20]. По некоторым данным, наличие кристаллов ПФК может быть связано с тяжелым ОА, по крайней мере коленных суставов [21], однако еще на заре изучения рентгенологического феномена ХК было установлено, что ранние косвенные признаки ХК появляются в нормальных, неповрежденных суставах, но при изменении нормальной архитектоники хряща и сужении суставной щели типичные признаки ХК, напротив, исчезают, и депозиты кристаллов могут быть не видны на рентгенограммах [22]. Иными словами, кристаллы ПФК могут присутствовать в суставе при отсутствии рентгенологических признаков ХК независимо от выраженности деструктивных процессов. В том же десятилетии были опубликованы данные исследования 85 пожилых пациентов с БДПК, в котором не обнаружена связь между наличием и выраженностью рентгенологических изменений, выявлением кристаллов ПФК при кристаллографии и клинической картиной (развитием острого или хронического артрита) [23]. Интересно, что бессимптомная форма была лишь у одного пациента, но при этом у него обнаруживались дегенеративные изменения в пяти группах суставов.

В 1975 г. D.J. McCarty предложил использовать термин «болезнь отложения (депонирования) кристаллов пирофосфата кальция», обобщив данные о распространенности, патогенезе, механизмах кристалл-индуцированного воспаления и представив клиническую классификацию заболевания [24]. Аналогичное название параллельно было представлено группой ученых из университета Сан-Диего, описавших 18 случаев ассоциированной с кристаллами ПФК артропатии лучезапястных суставов [25]. В 7 случаях диагноз был подтвержден выявлением кристаллов в синовиальной жидкости, в остальных — наличием рентгенологического ХК, причем у 9 пациентов ХК выявлялся в суставах запястья. Однако данное название существует в двух интерпретациях, которые нельзя считать тождественными: помимо БДПК, часто применяют термин «депонирование дигидрата ПФК» (calcium pyrophosphate dihydrate deposition).

Попытка унификации терминологии была предпринята экспертным комитетом Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) в 2011 г. [26]. В итоге было согласовано, что для обозначения кристаллов дигидрата ПФК по аналогии с кристаллами уратов следует использовать термин «кристаллы ПФК»; «депозиты кристаллов ПФК» — для всех случаев образования кристаллов ПФК; ХК — для кальцификации хряща, выявляемой с помощью инструментального или гистологического исследования. Было подчеркнуто, что ХК не всегда обусловлен кристаллами ПФК, может выявляться в клинически интактных

суставах как при наличии структурных изменений, напоминающих ОА, так и без них. Однако сложно представить, как объяснить пациенту, чем он болен конкретно (ХК, псевдоподагрой, пирофосфатной артропатией, депонированием кристаллов ПФК, БДПК и т. д.). И больной, которому укажут в заключении и расскажут, что у него диагноз «депозиты кристаллов ПФК», вряд ли поймет что-то конкретное [14]. Если разные врачи станут называть по-разному одно и то же заболевание, больным это может быть растолковано как расхождение в диагнозе, некомпетентность врача, наличие нескольких заболеваний и т. д. Кроме того, возможно ли в принципе ограничить диагноз словами «отложения кристаллов», согласно предложенной номенклатуре? Так, например, если различать собственно подагру и бессимптомную гиперурикемию (БГУ) с разными кодами по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), то и в том, и в другом случае речь идет о заведомо патологических, с общей составляющей (гиперурикемия (ГУ)), но все-таки различных состояниях, причем с доказанной возможностью прогрессирования БГУ в подагру [27]. В случае же БДПК такая градация в МКБ-10, хоть и отражена, но на практике использование ее затруднительно, так как определение «другие нарушения метаболизма кальция» (E83.59) крайне расплывчато и вряд ли предполагает использование данного шифра для кодирования состояний, сопровождающихся депонированием кристаллов ПФК. Термины «другие уточненные кристаллические артропатии» (M11.8) и «другой ХК» (M11.2) также утилитарны, о чем уже говорилось выше. Так, если к термину «депонирование ПФК» отнести и «воспалительные» фенотипы, определяемые клинически, то трудно говорить о безопасности кристаллов ПФК, учитывая, что они, помимо артрита, могут быть причиной вялотекущего микрокристаллического воспаления и ассоциироваться с патологией костной ткани и сердечно-сосудистой системы, а их наличие может быть прогностически неблагоприятным фактором [28]. Таким образом, вероятно, использование термина БДПК, а не «депонирование ПФК» представляется предпочтительным для всех случаев, по крайней мере когда присутствуют любые симптомы, которые можно связать с депонированием кристаллов ПФК [29]. В русскоязычной литературе термин БДПК утвердился относительно недавно [30, 31], однако унификация номенклатуры БДПК, цель которой — максимально упростить терминологию и сделать ее удобной и доступной для массового понимания, включая не только ученых, но и врачей любых специальностей, медицинских работников среднего звена, самих пациентов, сотрудников медицинских страховых компаний, благотворительных организаций, провизоров, фармацевтов и т. д., остается одним из важнейших направлений дальнейшей работы [14].

#### **Фенотипы болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция**

По мере накопления данных, свидетельствующих о разнообразии симптомов БДПК, стали предприниматься попытки структурировать, систематизировать многообразие клинических вариантов. Первую попытку следует отнести к середине 70-х гг. прошлого века, и основой ее было укоренившееся представление о БДПК как о болезнью-имитаторе. Перечень болезней и состояний, которые симулировало микрокристаллическое воспаление, связанное

с кристаллами ПФК, множились параллельно накоплению баз данных пациентов и опыта исследователей. Было установлено, что депонируются кристаллы ПФК преимущественно сразу в нескольких суставах, что предопределяет олиго- и полиартикулярное поражение и его симметричность, а воспалительные проявления могут сочетаться с тяжелыми деструктивными артропатиями и ОА [24]. Исходно было предложено шесть «типов» заболевания:

1. **Тип А** — «псевдоподагра». К этому типу были отнесены случаи БДПК с острыми или подострыми приступами артрита. Длительность приступов, как правило, моноили олигоартрита аппендикулярного скелета, описывалась как переменная — от суток до месяца, и, как и при подагре, артрит мог купироваться самостоятельно, но интенсивность боли была меньшей (не всегда), функциональные нарушения — не столь выраженными, а симптомы нарастали медленнее. При олигоартикулярном поражении артрит, как правило, начинался с одного сустава, затем присоединялись близлежащие к нему. Схожим образом приступы обоих микрокристаллических артритов провоцировались хирургическими вмешательствами, травмами и тяжелыми соматическими заболеваниями. Данный тип чаще встречался у мужчин, межприступные периоды, как и при подагре, характеризовались полным отсутствием жалоб и признаков воспаления.

Также было отмечено, что коленный сустав для БДПК является «излюбленной» локализацией артрита, как и 1-й плюснефаланговый сустав для подагры, но поражение последнего при БДПК — не казуистика, как и сосуществование кристаллов МУН и ПФК; при этом ГУ встречалась у каждого пятого пациента с БДПК.

Итак, схожесть с подагрой для острых приступов артрита была очевидной, но не абсолютной.

2. **Тип В** — «псевдоревматоидный артрит». Эта форма заболевания встречалась редко — всего у 5% пациентов, — но отличалась наиболее тяжелым течением артрита: длительно текущий полиартрит, скованность в утренние часы, общая слабость, синовит, функциональные нарушения вплоть до сгибательных контрактур, локальные эрозии, повышение скорости оседания эритроцитов роднили эту форму с РА. Как и в случае с подагрой, было отмечено, что РА и БДПК могут сопутствовать друг другу, причем намного чаще, чем подагра сочетается с РА. То есть ингибирующее действие ревматоидного фактора на индукцию микрокристаллического воспаления кристаллами МУН [32] на кристаллы ПФК не распространялось (данные о возможности сочетания РА и подагры сейчас пересматриваются [33]).

3. **Типы С + D** — «псевдоостеоартрит». Данные подварианты БДПК были наиболее частыми. К ним относились прогрессирующий ОА в сочетании с кристаллами ПФК (тип С) и эпизоды артрита при ОА с кристаллами ПФК (тип D). Частота обоих вариантов была сопоставима. Эта форма артрита превалировала у женщин, поражение суставов было преимущественно симметричным. Наиболее часто вовлекаются коленные, затем последовательно лучезапястные, пястно-фаланговые, тазобедренные, плечевые, локтевые и голеностопные суставы. Было отмечено, что признаки дегенерации суставов при ОА и ОА при БДПК различаются. По мнению D.J. McCarty, это предполагает, что основой ОА у таких пациентов являются кристаллы ПФК.

Деление на тип С и D основывалось на клинической картине. При наличии в анамнезе эпизодов острого

артрита пациенты соответствовали типу С, в отсутствие таковых — типу D.

Сам факт названия фенотипа — «псевдоостеоартрит» — предполагал, таким образом, связь кристаллов ПФК с развитием ОА. Тем не менее, до сих пор доподлинно не известно, определяет ли наличие кристаллов ПФК развитие и прогрессирование ОА, или возможность реализации этого патогенного влияния избирательна и связана, например, с обязательным наличием паттернов, триггеров, формой кристаллов и кристаллической решетки и т. д., или его нет вовсе. В любом случае недостаток данной градации очевиден: как минимум четверть пациентов можно стратифицировать как в тип А, так и в тип D.

4. **Тип Е** — лантаническая (бессимптомная) форма. Было предположено, что бессимптомное присутствие кристаллов ПФК может встречаться чаще, чем все остальные формы. Если рассматривать в качестве суррогатного синонима БДПК рентгенологический ХК, то его наличие никак не гарантирует развития клинических симптомов данной локализации, даже у пациентов с острыми приступами артрита или хроническим артритом других суставов. В одном из первых крупных исследований J. Vocher и соавт. [34] провели рентгенографию 455 лицам пожилого возраста, проживающим в двух домах престарелых, и выявили ХК у 32 (7%) из них, но ни у одного из них не было «псевдоподагры». Несколько позже M.H. Ellman и B. Levin провели рентгенографию кистей, таза и коленных суставов 58 жителям дома престарелых, выявив ХК в 27,6% случаев [35]. Средний возраст исследуемых составил 82,6 года (70–94 года), у пациентов с ХК он был несколько большим — 84,3 года (70–91 год). Столь высокая частота ХК на тот момент казалась беспрецедентной, хотя исследование ограничивалось лишь доступной в то время рентгенографией. Корреляции между ХК и симптомами артрита (припухлость, скованность в суставах в утренние часы, артралгии), приемом аспирина (который тогда широко использовался в качестве нестероидного противовоспалительного препарата) выявлено не было. При наличии ХК чаще, чем при его отсутствии, возникали ночные боли в суставах (соответственно в 5 (31,3%) из 16 и в 7 (16,7%) из 42 случаев), но и это различие не достигало статистической значимости.

5. **Тип F** — «псевдонейротрофические суставы». Речь шла о случаях тяжелой артропатии, напоминающей нейропатию Шарко, но в отсутствие неврологических расстройств. Данный вариант встречался и встречается очень редко, и выделение его в отдельную форму было основано лишь на описании нескольких случаев, в том числе у пациентов с третичным сифилисом. Чаще поражаются коленные суставы, а типичные рентгенологические признаки ХК, могут появляться намного позже, чем поражение костной ткани. Среди патогенетических причин таких тяжелых деструктивных процессов, непосредственно связанных с ПФК, может быть активация периферической симпатической нервной системы по причине повышения активности эконзимов и нуклеозидов, активация гена *ANKK1* (inorganic pyrophosphate transport regulator, регулятор транспорта неорганического пирофосфата), а также кристалл-опосредованное воспаление [36].

6. **Другие типы.** В вышеперечисленные типы не вписывались случаи поражения позвоночника, которые легко было спутать с анкилозирующим спондилитом (АС). На тот момент определенности по вопросу, является ли

депонирование ПФК банальным случайным сочетанием с АС, а не причиной спондилита, не было. Для дифференциальной диагностики предлагалось использовать молекулярно-генетическое исследование (определение гена *HLA-B27*). Сегодня такой рентгенологический признак БДПК, как «синдром коронованного зуба», связанный с отложением кристаллов ПФК в атланта-аксиальном суставе, поперечной связке атланта, считается патогномичным для данной патологии и самодостаточным для диагностики заболевания [29].

К «другим» типам был отнесен вариант БДПК с проходящими острыми приступами артрита, которые ошибочно расценивались как проявление острой ревматической лихорадки, а также «психогенный» тип артрита.

Данная классификация клинических вариантов БДПК, основанная на результатах обследования более чем 450 пациентов с БДПК, в окончательном виде была опубликована в 1985 г. Ryan L. и McCarty D. [15]. В ней число типов сократилось до пяти, но принцип деления остался прежним.

Много позже, в 2011 г. рабочая группа EULAR полностью изменила концепцию фенотипирования БДПК, предложив использовать новую градацию, максимально упростив ее и не применяя принцип «мимикрии» симптомов в названиях, так как подобные термины не отражают связь клинических проявлений с кристаллами ПФК и создается ложное впечатление, что наличие приставки «псевдо» переопределяет меньшую значимость БДПК по отношению к «оригинальным» заболеваниям (подагре, РА, ОА) и вызывает путаницу у пациентов [26]. Количество

фенотипов в новой градации сократилось при этом до четырех. В таблице 1 сопоставлены обе классификации.

Очевидно, однако, что решение проблемы стратификации пациентов с БДПК в полной мере не состоялось даже после «вмешательства» экспертов EULAR. Например, нет ответа на вопрос, отличается ли ОА с кристаллами ПФК от ОА без оных как с точки зрения клиники, так и в отношении рентгенологического прогрессирования и отдаленного исхода. Однако если кристаллы ПФК участвуют в патогенезе ОА, включение в бессимптомную форму ОА с наличием кристаллов вызывает такое же недоумение. Неочевидным представляется, таким образом, выбор группы, куда следует отнести пациента с бессимптомным течением или с ОА с кристаллами ПФК. Если подходить к вопросу формально, то это не должно иметь принципиального значения, но, если это может повлиять на тактику ведения больных и выбор терапии, критерии градации должны определять не только теоретические подходы, но и принципы ведения пациентов, которые могут быть различны. Обоснованием для выделения данного фенотипа (ОА с ПФК) послужили наблюдения, что по сравнению с ОА без кристаллов ПФК их наличие при ОА может сопровождаться более яркими признаками воспаления, атипичным поражением (например, вовлечение лучезапястного или среднелучезапястного, плечевого суставов, суставов задней части и свода стопы), образованием кист и остеофитов, выявляемых на рентгенограммах. Однако эти симптомы все же не специфичны, и то, насколько те или иные из них более или менее выражены, остается

**Таблица 1.** Сравнение фенотипических классификаций болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция L. Ryan и D. McCarty (1985) [15] и EULAR (2011) [26]

Параметры	Ryan L. и McCarty D. (1985)	Рабочая группа EULAR (2011)
Основная суть заболевания	Болезнь депонирования кристаллов дигидрата ПФК	Депонирование ПФК
Асимптоматический фенотип	Бессимптомное отложение кристаллов ПФК (лантаническая форма): отсутствие симптомов в суставах с рентгенологическим ХК	Бессимптомное депонирование ПФК. Включает кальцификацию хряща без каких-либо клинических симптомов или ОА с кальцификацией хряща без явных клинических проявлений. Часто кристаллы ПФК и ХК выявляются как случайная находка, и исследования проводятся не с целью их обнаружения, а по другим причинам
Остеоартритический фенотип	Псевдоостеоартрит: прогрессирующая дегенерация отдельных суставов, преимущественно коленных, лучезапястных, пястно-фаланговых, тазобедренных, локтевых, голеностопных, плечевых, как правило, симметричная, с рентгенологическим ХК или без него, с эпизодами острых приступов артрита («псевдоподагры») или без них	Остеоартрит с депонированием ПФК: отложение кристаллов ПФК в суставе в сочетании с визуальными признаками ОА или гистологическими изменениями
Фенотип острого артрита	Псевдоподагра: острые или подострые приступы моно- или олигоартрита продолжительностью от суток до 4 недель, самокупирующиеся, с поражением 1 или нескольких аппендикулярных суставов	Острый артрит с кристаллами ПФК. Характеризуется острым началом, самокупирующийся. Полный аналог варианта, обозначенного термином «псевдоподагра» по L. Ryan и D. McCarty
Фенотип хронического артрита	Псевдоревматоидный артрит: полиартикулярное поражение с воспалением суставов, чаще попеременно; подострые затяжные приступы артрита (от 4 недель до нескольких месяцев) с наличием остеофитов, но без костных эрозий	Хронический воспалительный артрит с кристаллами ПФК: хронический воспалительный олиго- или полиартрит, связанный с отложением кристаллов ПФК. Нередко сопровождается повышением уровня СРБ и СОЭ
Фенотип деструктивной артропатии	Псевдонейропатические суставы: деструкция суставов с третичным сифилисом или без него	–
Редкие фенотипы	Другие редкие фенотипы: поражение позвоночника с костным анкилозом, раздражение менингеальной оболочки или радикулопатия; массивные «тофусоподобные» отложения кристаллов ПФК	–

**Примечание:** EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); ПФК – пирофосфат кальция; ХК – хондрокальциноз; ОА – остеоартрит; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

субъективным решением. Аналогичным образом, сложности при определении фенотипа могут возникнуть у пациентов с симптомами воспаления. Так, не ясно, как следует классифицировать, например, пациента со стойким (сохраняющимся более месяца) моноартритом коленного сустава с начальными признаками двустороннего ОА коленных суставов. Не ясно, к какому типу БДПК относить пациентов с наличием псевдоточусов, поражением межпозвоночных дисков. Не упоминаются и не известно, куда отнести, случаи периаптротрикулярной локализации кристаллов, которые не так редки, как представлялось ранее: метаанализ G. Filippou и соавт. [37], проведенный для определения возможностей ультразвукового исследования в диагностике БДПК, показал, что специфичность метода при исследовании сухожилий была стопроцентной – 1,00 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,89–1,00), хотя чувствительность была низкой – 0,34 (95% ДИ: 0,16–0,58).

По всей видимости, используя данную классификацию, мы можем предполагать трансформацию одной формы болезни в другую: например, лантонической формы в ОА с кристаллами ПФК, острого артрита с ПФК в хронический артрит и т. д. То есть по аналогии с подагрой существует возможность прогрессирования заболевания. Но если знать предикторы такой трансформации и иметь возможность предсказать развитие наиболее тяжелых вос-

палительных фенотипов болезни, то это может изменить подход к терапии БДПК.

Однако проспективные исследования, которые могли бы подтвердить или опровергнуть данную гипотезу, не проводились.

Таким образом, хотя необходимый задел для разработки номенклатуры состояний, связанных с депонированием кристаллов ПФК, создан, проблема унификации терминов, фенотипов данной патологии остается весьма актуальной.

*Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» (№ 1021051403074-2).*

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*. 2012;63(4):199-206. doi: 10.4081/reumatismo.2011.199
- Pineda C, Sandoval H, Pérez-Neri I, Soto-Fajardo C, Carranza-Enríquez F. Calcium pyrophosphate deposition disease: Historical overview and potential gaps. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1380135. doi: 10.3389/fmed.2024.1380135
- Елисеев МС, Кузьмина ЯИ, Насонов ЕЛ. Подагра в истории человечества. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):254-261. [Eliseev MS, Kuzmina YaI, Nasonov EL. Gout in history of humanity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):254-261 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-254-261
- Thompson S, Thompson G, Felix Mandl. In: Pasiaka J, Lee J (eds). *Surgical endocrinopathies*. Springer;1985:153-156. doi: 10.1007/978-3-319-13662-2\_25
- Tobler T. Makroskopische und histologische Befunde am Kniegelenksmeniskus in verschiedenen Lebensaltern. *Schweizerische Med Wochenschr*. 1929;10:1359-1360 (In German).
- McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: Nomenclature and diagnostic criteria. *Ann Intern Med*. 1977;87(2):241-242. doi: 10.7326/0003-4819-87-2-240
- Sirotti S, Terkeltaub R, Filippou G. Describing calcium pyrophosphate deposition: Undoing the tower of Babel! *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(3):241-250. doi: 10.1097/BOR.0000000000001001
- Zitnan D, Sitaj S. Chondrocalcinosis polyarticularis (familialis): Roentgenological and clinical analysis. *Cesk Rentgenol*. 1960;14:27-34.
- Sitaj S, Zitnan D, Trnavska Z, Valsik J. Study on familial outbreaks of alkaptonuria and articular chondrocalcinosis. *Bratisl Lek Listy*. 1962;42:129-135.
- McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med*. 1961;54:452-460. doi: 10.7326/0003-4819-54-3-452
- McCarty DJ Jr, Kohn NN, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: The "Pseudogout syndrome." I. Clinical aspects. *Ann Intern Med*. 1962;56:711-737. doi: 10.7326/0003-4819-56-5-711
- Kohn NN, Hughes RE, McCarty DJ Jr, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: The "pseudogout syndrome". II. Identification of crystals. *Ann Intern Med*. 1962;56:738-745. doi: 10.7326/0003-4819-56-5-738
- McCarty DJ Jr, Hogan JM, Gatter RA, Grossman M. Studies on pathological calcifications in human cartilage. I. Prevalence and types of crystal deposits in the menisci of two hundred fifteen cadavera. *J Bone Joint Surg Am*. 1966;48(2):309-325.
- Tedeschi SK. Issues in CPPD nomenclature and classification. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(9):49. doi: 10.1007/s11926-019-0847-4
- Ryan L, McCarty D. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease; pseudogout; articular chondrocalcinosis. In: McCarty D (ed.). *Arthritis and allied conditions*; 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lea&Febiger;1985:1515-1546.
- Барскова ВГ, Ильина АЕ, Семенова ЛА, Раденска-Лоповок СГ, Осипянц МА, Смирнов АВ, и др. Пирофосфатная артропатия – ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов. *Современная ревматология*. 2010;4(2):5-11. [Barskova VG, Ilyina AE, Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Osipyants MA, Smirnov AV, et al. Pyrophosphate arthropathy is a rheumatological iceberg syndrome: Time to reassess its importance in joint diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(2):5-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-595
- Шостак НА. Пирофосфатная артропатия – дифференциальная диагностика, лечение. *Поликлиника*. 2014;2(1):33-35. [Shostak NA. Pyrophosphate arthropathy – differential diagnosis, treatment. *Poliklinika*. 2014;2(1):33-35 (In Russ.)].
- Martel W, Champion CK, Thompson GR, Carter TL. A roentgenologically distinctive arthropathy in some patients with the pseudogout syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;109(3):587-605. doi: 10.2214/ajr.109.3.587
- Martel W. The overhanging margin of bone: A roentgenologic manifestation of gout. *Radiology*. 1968;91(4):755-756. doi: 10.1148/91.4.755
- Silcox DC, McCarty DJ Jr. Elevated inorganic pyrophosphate concentrations in synovial fluids in osteoarthritis and pseudogout. *J Lab Clin Med*. 1974;83(4):518-531.

21. Ryu K, Iriuchishima T, Oshida M, Kato Y, Saito A, Imada M, et al. The prevalence of and factors related to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(7):975-979. doi: 10.1016/j.joca.2014.04.022
22. Zitnan D, Sitaj S. Natural course of articular chondrocalcinosis. *Arthritis Rheum*. 1976;19(3):363-390.
23. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG, Utsinger PD, Shapiro RF, Haselwood DH, et al. Clinical, radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD): Pseudogout. *Radiology*. 1977;122(1):1-15. doi: 10.1148/122.1.1
24. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease – 1975. *Arthritis Rheum*. 1976;19(3):275-285. doi: 10.1002/1529-0131(197605/06)19:3+<275::aid-art1780190702>3.0.co;2-0
25. Utsinger PD, Resnick D, Zvaifler NJ. Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum*. 1975;18(5):485-491. doi: 10.1002/art.1780180509
26. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-570. doi: 10.1136/ard.2010.139105
27. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriman TR, Grainger R, et al. Gout, hyperuricemia, and crystal-associated disease network consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(3):427-434. doi: 10.1002/acr.23607
28. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, Muir K, Zhang W, Doherty M. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400
29. Abhishek A, Tedeschi SK, Pascart T, Latourte A, Dalbeth N, Neogi T, et al. The 2023 ACR/EULAR classification criteria for calcium pyrophosphate deposition disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1703-1713. doi: 10.1002/art.42619
30. Носков СМ, Дыбин СД, Цурко ВВ. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия). *Лечащий врач*. 2013;4:32-36. [Noskov SM, Dybin SD, Tsurko VV. The disease of calcium pyrophosphate crystals deposit (pyrophosphate arthropathy). *Lechashchii vrach*. 2013;4:32-36 (In Russ.)].
31. Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). *РМЖ*. 2012;7:350-353. [Barskova VG. Diagnosis of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals (pyrophosphate arthropathy). *RMJ*. 2012;7:350-353 (In Russ.)].
32. Gordon TP, Ahern MJ, Reid C, Roberts-Thomson PJ. Studies on the interaction of rheumatoid factor with monosodium urate crystals and case report of coexistent tophaceous gout and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(6):384-389. doi: 10.1136/ard.44.6.384
33. Jeong H, Chang YS, Jeon CH. Gout comorbidities: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Adv Rheumatol*. 2024;64(1):76. doi: 10.1186/s42358-024-00413-8
34. Bocher J, Mankin HJ, Berk RN, Rodnan GP. Prevalence of calcified meniscal cartilage in elderly persons. *N Engl J Med*. 1965;272:1093-1097. doi: 10.1056/NEJM196505272722103
35. Ellman MH, Levin B. Chondrocalcinosis in elderly persons. *Arthritis Rheum*. 1975;18(1):43-47. doi: 10.1002/art.1780180109
36. Кудяева ФМ, Елисеев МС, Владимиров СА, Барскова ВГ. Артропатия Шарко: место встречи ревматолога и эндокринолога. *Современная ревматология*. 2010;4(4):77-82. [Kudayeva FM, Eliseev MS, Vladimirov SA, Barskova VG. Charcot arthropathy: A meeting place for a rheumatologist and an endocrinologist. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4):77-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-642
37. Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, Filippucci E, Cimmino MA, Bertoldi I, et al. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):973-981. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.136

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

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

# Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023

Т.М. Решетняк

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

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

## Контакты:

Решетняк Татьяна  
Магомедалиевна,  
[t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)  
Contacts:  
Tatiana Reshetnyak,  
[t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

Поступила 28.08.2024

Принята 27.12.2024

Многие ревматические заболевания являются моделями патологии человека. Это воспалительные ревматические заболевания, аутовоспалительные и аутоиммунные болезни. Моделью антитело-индуцированного тромбоза или приобретенной тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС). В 2023 г. опубликованы классификационные критерии АФС, которые разрабатывались совместно Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и отражают полиорганность и мультидисциплинарность этого симптомокомплекса. В данном обзоре обсуждаются существовавшие до 2023 г. классификационные критерии АФС и критерии 2023 г.

**Для цитирования:** Решетняк ТМ. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):12–23.

## CLASSIFICATION CRITERIA OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME ACR/EULAR 2023 AND COMMENTS ON THEM

Tatiana M. Reshetnyak

Many rheumatic diseases are a model of human pathology disease. These are inflammatory rheumatic diseases, autoinflammatory and autoimmune diseases. Antiphospholipid syndrome (APS) is a model of antibody-induced thrombosis or acquired thrombophilia. In 2023, classification criteria were published, which were developed jointly by the American College of Rheumatology (ACR) and EULAR (European League against Rheumatism) and included a four-stage methodology. This review presents the existing APS classification criteria until 2023 and the 2023 criteria with their explanation.

**Conclusion.** The classification criteria of ACR/EULAR 2023 reflect the multi-organicity and multidisciplinary of this symptom complex. At the same time, like all classification criteria, they are designed to select homogeneous groups in clinical trials.

**For citation:** Reshetnyak TM. Classification criteria of antiphospholipid syndrome ACR/EULAR 2023 and comments on them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):12-23 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-12-23

Многие ревматические заболевания являются моделями патологии человека. Это воспалительные ревматические заболевания, аутовоспалительные и аутоиммунные болезни. Моделью антитело-индуцированного тромбоза или приобретенной тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС) [1–3]. Факт, что АФС является наиболее распространенной излечимой причиной повторных потерь беременности, произвел революцию в мире акушерства. Первые публикации после выделения АФС [3, 4] прогнозировали снижение частоты потерь беременностей при определении антифосфолипидных антител (аФЛ) у женщин с рецидивирующей потерей плода благодаря регулярному скринингу женщин с акушерской патологией на аФЛ и назначением анти-тромботической терапии. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что аФЛ являются фактором риска как венозных, так и артериальных тромботических осложнений. Изучение парадоксальной ассоциации клинических проявлений АФС, таких как рецидивирующий тромбоз и самопроизвольный аборт, с тромбоцитопенией, удлинением времени свертывания крови в фосфолипид-зависимых тестах и биологической ложноположитель-

ной реакцией на сифилис продолжают [5, 6]. Доказано, что аФЛ, такие как волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I (анти- $\beta$ 2-ГПИ), играют определенную роль в реализации этого парадокса. Кроме того, другие кожные сосудистые проявления, такие как сетчатое ливедо и болезнь Дегоса, также могут быть связаны с этим типом аутоиммунной реакции. Создание диагностических критериев со 100%-й специфичностью и чувствительностью остается целью исследований по этой проблеме.

Первые классификационные критерии были предложены сразу после выделения АФС [7], затем мексиканской группой исследователей [8] были разработаны критерии АФС при СКВ. Авторами в результате проспективного исследования 500 пациентов с СКВ и повторного исследования аФЛ в среднем через 8 месяцев были выделены признаки достоверного, вероятного и сомнительного АФС. Было отмечено, что наличие и уровни аКЛ ассоциировались с активностью СКВ и снижались в результате лечения, особенно содержание IgM аКЛ. У пациентов, перенесших в ходе исследования тромботический эпизод, наблюдалось одновременное

снижение уровней аКЛ, что, по мнению авторов, могло указывать на потребление антител во время этого события [8]. Лечение и, как следствие, снижение активности заболевания, по-видимому, оказывали независимое влияние на уровни аКЛ. Поэтому врачам следует проявлять осторожность при назначении высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и иммунодепрессантов пациентам с СКВ только потому, что у них высокие уровни аКЛ.

Следующие классификационные критерии АФС были приняты в 1999 г. на Международной конференции по аФЛ в японском городе Саппоро [9] и модифицированы в 2005 г. на 11-м Международном конгрессе по аФЛ в Сиднее. Тогда были внесены некоторые поправки (табл. 1) [10]. В частности, к лабораторным критериям АФС добавлены IgG/IgM анти-β2-ГП1, и сроки повторного исследования аФЛ были удлинены с 6 до 12 недель для исключения ложно-положительных результатов. Были внесены уточнения в отношении некоторых клинических проявлений, таких как патология клапанов сердца, сетчатое ливедо, тромбоцитопения, нефропатия, неврологические проявления. Эти изменения ранее во многих исследованиях ассоциировались с аФЛ, и обсуждалась возможность включения их в классификационные критерии АФС [11–13]. Эксперты рекомендовали при наличии средних и высоких уровней аФЛ в сочетании с вышеперечисленными

клиническими признаками, но при отсутствии тромбозов, акушерской патологии или других причин (например, СКВ) расценивать состояние больных как аФЛ-ассоциированное (аФЛ-ассоциированная тромбоцитопения или аФЛ-ассоциированная нефропатия и т. д.) или «вероятный» АФС [13]. Подобные больные нуждаются в диспансерном наблюдении и антитромботической терапии.

В 2016 г. на 15-м Международном конгрессе по аФЛ Целевая группа по классификации АФС провела опрос врачей, имеющих опыт работы в этой области, по оценке необходимости обновления классификационных критериев АФС. Респонденты указали на потребность включения следующих компонентов в новую систему критериев классификации АФС: а) учет всего спектра клинических и лабораторных проявлений заболевания; б) проведение различия между АФС и другими сопутствующими заболеваниями; в) придание большего значения определенным клиническим факторам, чем другим; г) обеспечение надежной доказательной базы для определений о положительном результате аФЛ или о заболеваемости во время беременности [14].

Таким образом, были предприняты международные усилия с общей целью разработать новые критерии АФС в классификационной системе, которая поддерживается совместно Американской коллегией ревматологов (ACR,

**Таблица 1.** Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома 2006 г. (Австралийские, или Сиднейские критерии) [10]

Клинические критерии	Описание и комментарии
1. Сосудистый тромбоз <sup>1</sup>	Один или несколько эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден КТ/МРТ, доплеровским исследованием или морфологически. Выявляемые при морфологическом исследовании признаки тромбоза не должны сочетаться с воспалительными изменениями стенки сосуда.
2. Невынашивание беременности	(а) Одна или более смерти плода на сроке 10 и более недель беременности при нормальной морфологии плода, подтвержденной при ультразвуковом или морфологическом исследовании;
	либо
	(б) Одни или более преждевременные роды морфологически нормального новорожденного на сроке от 34 недель беременности в результате тяжелой преэклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности;
	либо
	(с) Три или более необъяснимых спонтанных аборта на сроке до 10 недель беременности при исключении анатомических, гормональных и генетических причин невынашивания.
Лабораторные критерии	
1. Волчаночный антикоагулянт	Положительный лабораторный тест на ВА, полученный два или более раз с промежутком между исследованиями не менее 12 недель, с помощью комплекса из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов в соответствии с требованиями Международного общества изучения тромбозов и гемостаза.
2. Антитела к кардиолипину	Наличие аКЛ классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре (т. е. >40 GPL или MPL, или более 99-го перцентиля здоровой популяции), повторно обнаруженных не менее чем через 12 недель, выявленных с помощью стандартизованной ИФА-тест системы.
3. Анти-β2-ГП1	Наличие в крови анти-β2-ГП1 классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в титре более 99-го перцентиля здоровой популяции, выявленные с помощью стандартизованной ИФА-тест системы.

**Примечание:** КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ВА – волчаночный антикоагулянт; аКЛ – антитела к кардиолипину; ИФА – иммуноферментный анализ; анти-β2-ГП1 – антитела к β2-гликопротеину I; <sup>1</sup> – необходимо избегать верификации антифосфолипидного синдрома, если менее 12 недель или более 5 лет имеются только положительные лабораторные результаты и/или только клинические проявления; антифосфолипидный синдром может быть диагностирован при наличии у больного одного клинического и одного лабораторного критерия заболевания; присутствующие врожденные или приобретенные факторы риска тромбоза не являются причиной исключения антифосфолипидного синдрома у больного, однако рекомендуется выделять отдельные группы пациентов в зависимости от (а) отсутствия или (б) наличия дополнительных факторов риска тромбоза, таких как возраст >55 лет у мужчин и >65 лет у женщин и наличие любых установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензии, сахарного диабета, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности или низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, курения, наследственности, указывающей на раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний в семье, индекса массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, микроальбуминурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, врожденных тромбофилий, приема пероральных контрацептивов, нефритического синдрома, опухолей, иммобилизации и хирургического вмешательства); эпизод тромбоза в прошлом может рассматриваться как положительный критерий, если он был объективно подтвержден клинически; тромбоз поверхностных вен не включен в клинические критерии; общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают (1) отсутствие признаков жизнедеятельности плода, (2) неблагоприятные формы кри-вой доплерограммы сосудов, указывающие на признаки гипоксемии плода, (3) олигогидрамнион с индексом амниотической жидкости менее 5 см, (4) постнатальный вес плода менее 10-го перцентиля для соответствующего срока гестации; эксперты рекомендуют отдельно классифицировать больных антифосфолипидным синдромом на следующие категории (1) присутствует более 1 лабораторного критерия в любой комбинации, (2а) изолированный волчаночный антикоагулянт, (2б) только антитела к кардиолипину, (2с) только антитела к β2-гликопротеину I

American College of Rheumatology) и Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology). Эти критерии обладают значительно большей специфичностью (99%) по сравнению с пересмотренными критериями 2006 г. (86%) и, отражая современные представления об АФС, обеспечивают новую основу для будущих исследований по проблеме [13]. Новые критерии содержат иерархически сгруппированные и взвешенные независимые клинические и лабораторные домены и требуют достижения порогового значения [14–16].

Классификационные критерии АФС ACR/EULAR 2023 [15] требуют для подтверждения диагноза наличия как мини-

мум одного положительного результата исследования аФЛ в течение 3 лет после выявления клинического критерия, связанного с аФЛ, за которым следуют дополнительные взвешенные критерии (1–7 баллов каждый), сгруппированные в шесть клинических областей (венозная тромбоэмболия, артериальный тромбоз, патология клапанов сердца, микрососудистые, акушерские и гематологические нарушения) и две лабораторные области (функциональные тесты свертывания крови с использованием волчаночных антикоагулянтов и твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) для IgG/IgM аКЛ и/или IgG/IgM анти-β2-ГПИ (табл. 2). Пациенты, набравшие по меньшей мере по 3 балла в клинической и лабораторной областях, классифицируются как имеющие АФС.

**Таблица 2.** Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023 [15]

<b>Критерии включения<sup>(а)</sup></b>	
По крайней мере один документально подтвержденный клинический критерий <sup>(б)</sup> (приведены ниже)	
<b>плюс</b>	
Положительный тест на аФЛ (ВА или аКЛ (умеренные или высокие титры) или анти-β2-ГПИ (IgG или IgM), обнаруженные в течение трех лет <sup>(б)</sup> от возникновения клинического критерия.	
↓	
Если критерии включения отсутствуют, диагноз АФС исключается.	
Если есть критерии включения, применяются дополнительные критерии.	
↓	
<b>Дополнительные клинические и лабораторные критерии<sup>(а)</sup></b>	
Клинический критерий не засчитывается, если данные проявления с равной или большей степенью вероятности могут быть объяснены другим заболеванием. В каждом разделе учитывается только одна позиция с наибольшим количеством баллов.	
<b>Клинические критерии</b>	<b>Баллы</b>
1. Поражение крупных сосудов: ВТЭ	
с высоким риском ВТЭ <sup>(с)</sup>	1
с низким риском ВТЭ <sup>(с)</sup>	3
2. Поражение крупных сосудов: артериальные тромбозы	
с высоким риском ССО <sup>(с)</sup>	2
без высокого риска ССО <sup>(с)</sup>	4
3. Микроциркуляторные нарушения	
предполагаемые микроциркуляторные нарушения (одно или несколько из перечисленных ниже): <i>livedo racemosa</i> (при объективном исследовании); <i>ливедоидная васкулопатия</i> (при объективном исследовании); <i>острая или хроническая аФЛ-ассоциированная нефропатия</i> (по данным объективного или лабораторного исследования); <i>легочное кровотечение</i> (симптомы или визуализирующие методы исследования)	2
доказанные микроциркуляторные нарушения (одно или несколько из перечисленных ниже): <i>ливедоидная васкулопатия</i> (подтвержденная гистологически) <sup>(д)</sup> ; <i>острая или хроническая аФЛ-ассоциированная нефропатия</i> (подтвержденная гистологически) <sup>(д)</sup> ; <i>легочное кровотечение</i> (подтвержденное данными бронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж) или гистологически) <sup>(д)</sup> ; <i>поражение миокарда</i> (подтвержденное визуализирующими методами или гистологически); <i>кровотечение в надпочечники</i> (подтвержденное визуализирующими методами или гистологически)	5
4. Акушерская патология	
≥3 последовательных потерь (<10 нед.) и/или гибель плода (10 нед. 0 дн. – 15 нед. 6 дн.)	1
гибель плода (16 нед. 0 дн. – 33 нед. 6 дн.) при отсутствии тяжелой ПЭ или тяжелой ФПН	1
тяжелая ПЭ (<34 нед. 0 дн.) или тяжелая ФПН с гибелью плода или без нее	3
тяжелая ПЭ (<34 нед. 0 дн.) и тяжелая ФПН с гибелью плода или без нее	4
5. Поражение клапанов сердца	
утолщение створок клапанов	2
вегетации на створках клапанов	4
6. Гематологические нарушения	
тромбоцитопения (20–130×10 <sup>9</sup> /л)	2

Лабораторные критерии <sup>(e)</sup>	Баллы
1. Определение ВА	
положительный тест на ВА (однократно)	1
устойчивая позитивность по ВА	5
2. Определение аКЛ методом ИФА и/или анти-β2-ГПИ методом ИФА (постоянно)	
средне- или высокопозитивные уровни IgM (аКЛ и/или анти-β2-ГПИ)	1
среднепозитивные уровни IgG (аКЛ и/или анти-β2-ГПИ)	4
высокопозитивные уровни IgG (аКЛ или анти-β2-ГПИ)	5
высокопозитивные уровни IgG (аКЛ и анти-β2-ГПИ)	7

↓

АФС может быть диагностирован при наличии как минимум 3 баллов на основании клинических критериев и как минимум 3 баллов на основании лабораторных критериев.

**Примечание:** аФЛ – антифосфолипидные антитела; ВА – волчаночный антикоагулянт; аКЛ – антитела к кардиолипину; анти-β2-ГПИ – антитела к β2-гликопротеину I; АФС – антифосфолипидный синдром; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ПЭ – преэклампсия; ФПН – фетоплацентарная недостаточность; ИФА – иммуноферментный анализ; <sup>(a)</sup> – определения клинических и лабораторных критериев, включая умеренный и высокий уровень IgG/IgM антител к кардиолипину или IgG/IgM антител к β2-гликопротеину I, см. в разделе «Пояснения и комментарии к классификационным критериям» (приведено ниже); <sup>(b)</sup> – позитивность по антифосфолипидным антителам должна быть подтверждена в течение трех лет после документально подтвержденного (в медицинской документации) клинического критерия; <sup>(c)</sup> – определения профилей высокого риска венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний см. в разделе «Пояснения и комментарии к классификационным критериям» (приведено ниже); <sup>(d)</sup> – сначала должна быть проведена объективная и/или лабораторная оценка для каждого соответствующего пункта; <sup>(e)</sup> – для оценки лабораторных показателей: 1) устойчивые результаты исследования антифосфолипидных антител (с разницей не менее 12 нед.) должны оцениваться на основании двух последовательных положительных результатов определения волчаночного антикоагулянта, двух последовательных самых высоких результатов определения антител к β2-гликопротеину I (два последовательных результата с одним умеренно положительным и одним высокоположительным тестом на антитела к кардиолипину/антитела к β2-гликопротеину I должны быть отмечены как «умеренно положительные», если нет дополнительных последовательных высоких результатов); 2) для проспективного сбора данных необходимы два последовательных положительных результата определения антифосфолипидных антител в течение трех лет после регистрации клинического критерия; 3) для ретроспективного сбора данных необходимы два последовательных положительных результата определения антифосфолипидных антител и хотя бы один положительный результат определения антифосфолипидных антител в течение трех лет после появления клинического критерия; 4) если у пациентов, получающих антикоагулянты (антагонисты витамина К, гепарин, прямые пероральные антикоагулянты, непрямой ингибитор фактора Ха), было проведено несколько анализов для определения волчаночного антикоагулянта, в оценку следует включать результаты анализов, проведенных без антикоагулянтов, если только результаты анализов, проведенных с антикоагулянтами, не были пересмотрены/подтверждены лицом, обладающим опытом проведения/интерпретации анализа волчаночного антикоагулянта (см. пояснения к классификационным критериям для более подробной информации); 5) умеренный (40–79 ЕД) и высокий (>80 ЕД) уровень антител к кардиолипину/антитела к β2-гликопротеину I определяется с помощью иммуноферментного анализа (подробнее см. пояснения к классификационным критериям); 6) для проспективных исследований самый последний тест на антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт и/или умеренный и высокий уровень антител к кардиолипину/антитела к β2-гликопротеину I) должен быть положительным для поддержания однородности исследовательских когорт

### Пояснения и комментарии к классификационным критериям ACR/EULAR 2023

АФС представлен тромботическими, нетромботическими и акушерскими клиническими проявлениями, развивающимися у лиц, устойчиво позитивных по аФЛ [1, 2, 17, 18]. В статье D. Erkan [18] приводится калькулятор критериев АФС, размещенный онлайн на сайте ACR (<https://rheumatology.org/criteria>). Остается вопрос о целесообразности их использования и конкретных ситуациях, в которых их следует применять [16, 18]. D. Erkan [18] отмечает потребность разъяснения двух возможных недоразумений как для научных исследований, так и для клинической практики: 1) несоответствие пациента критериям АФС ACR/EULAR 2023, т. е. оценка ниже пороговых значений (менее 3 баллов по клиническим и по лабораторным маркерам), не означает отсутствия у него АФС, и этих пациентов необходимо анализировать отдельно, т. е. не объединять с пациентами, соответствующими критериям ACR/EULAR 2023; 2) соответствие пациента указанным критериям – это основание для включения его в однородную группу исследования, а не для принятия клинического решения по терапии.

С публикацией в 2023 г. классификационных критериев АФС появилась возможность переосмыслить вопросы его диагностики, чтобы заложить основу для субфенотипирования с помощью новых подходов, основанных на патофизиологии, и определить будущую программу исследований АФС, позволяющую учитывать неудовлетворенные потребности в лечении [18]. Остаются вопросы и по интер-

претации лабораторных маркеров АФС, в связи с чем вышла обновленная информация о лабораторном выявлении и интерпретации аФЛ для диагностики АФС: рекомендации подкомитета ISTH-SSC (Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis) и Научного и стандартизирующего комитета (Scientific and Standardization Committee) по аФЛ [19].

Валидация критериев ACR/EULAR 2023 проведена в ряде центров [20–22]. Китайская совместная группа по борьбе с АФС (APSCC, Antiphospholipid Syndrome Chinese Collaborative) оценила эффективность новых классификационных критериев у 427 китайских пациентов с АФС, 256 из которых имели достоверный диагноз АФС [22]. У 167 из 256 пациентов АФС был классифицирован как тромботический и у 41 – как акушерский. Для общей группы пациентов с АФС критерии ACR/EULAR 2023 показали более низкую чувствительность, чем критерии 2006 г. (78% против 87% соответственно), но более высокую специфичность (98% против 92% соответственно). У пациенток с акушерским АФС чувствительность была заметно ниже (56% против 93% соответственно) при более высокой специфичности (100% против 92% соответственно) [22]. Еще одно исследование, включавшее 526 пациентов, у 407 из которых был достоверный АФС, также показало более низкую чувствительность критериев 2023 г. по сравнению с вариантом 2006 г. Снижение чувствительности авторы связали с отсутствием определенных микрососудистых проявлений, более строгим определением заболеваемости во время беременности и исключением изолированной тромбоцитопении

(оценка меньше 3 баллов) и изолированной позитивности по IgM-аФЛ из клинических и лабораторных доменов соответственно [20]. Интересным представляется исследование S.G. Foddai и соавт. [23], в котором анализировались данные 249 пациентов (185 с АФС и 64 носителя аФЛ в соответствии с Сиднейскими критериями), имевших за последние 3 года стабильно положительные результаты по крайней мере по одному из аФЛ. Венозный тромбоз выявлен у 55 (29,8%), артериальный – у 63 (34%), осложнения во время беременности – у 67 (36,2%) из 185 пациентов. Использование критериев АФС 2023 г. выявило существенные различия в классификации пациентов, и 90 (48,7%) пациентов не смогли набрать необходимого количества баллов. Частота тромботического АФС по сравнению с результатами применения Сиднейских критериев снизилась с 47,3% до 34,9% из-за высокого сердечно-сосудистого риска в 23 случаях, профиля IgM аФЛ – в 6 случаях, у 2 пациентов – по обоим причинам. Доля пациенток с осложнениями беременности уменьшилась с 26,9% до 3,2% (39 случаев повторной потери беременности на ранних сроках и 20 случаев потери плода). Поэтому количество носителей аФЛ увеличилось с 26% до 61%. В ходе последующего наблюдения в связи с развитием дополнительных клинических проявлений после первого события диагноз АФС по критериям 2023 г. был подтвержден еще у 32 (35,6%) из 90 пациентов.

Авторы другого исследования, наблюдавшие 45 пациентов с первичным АФС (73% женщин; средний возраст – 49 лет) оценили риск осложнений с помощью скорректированной глобальной шкалы антифосфолипидного синдрома (aGAPSS, adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score) [24]. Обоим вариантам критериев АФС соответствовали 36 пациентов. Еще 5 пациентов соответствовали критериям 2006 г., а 4 – критериям ACR/EULAR 2023. Уровень соответствия между двумя вариантами классификационных критериев составлял 91%, индекс  $\kappa$  Коэна – 0,66. Пациенты, соответствовавшие критериям ACR/EULAR 2023, имели значительно более

высокие показатели aGAPSS по сравнению с остальными ( $p=0,005$ ). Кроме того, 55% пациентов, имевших АФС по критериям ACR/EULAR 2023, были отнесены к категории высокого риска АФС на основе счета aGAPSS, в то время как те, кто не соответствовал критериям, в основном вошли в категорию низкого риска (77%). Критерии ACR/EULAR 2023 продемонстрировали корреляцию с aGAPSS, в большей степени – с лабораторными областями, в меньшей – с клиническими доменами.

Одним из заметных достижений в обновленной классификации АФС является четкое рассмотрение потенциальных причин, помимо аФЛ, как для артериального, так и для венозного тромбоза. Это включает определение высокого риска ВТЭ или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для предотвращения переоценки вклада аФЛ в развитие тромбоза. Новые критерии включают стратификацию риска тромбоза, основанную на сопутствующих факторах ВТЭ, а также на факторах риска ССЗ.

При оценке вероятности ВТЭ крупных сосудов необходимо учитывать факторы их риска [15, 25] (табл. 3). ВТЭ включает тромбоэмболию ветвей легочной артерии, тромбоз глубоких вен рук/ног, висцеральный тромбоз, тромбоз почечных вен, тромбоз церебральных вен и тромбоз/окклюзию вен сетчатки. По данным анамнеза и медицинской документации необходимо определить, произошел ли тромботический эпизод у пациента с высоким риском ВТЭ и/или ССЗ. Если у пациента был тромботический эпизод в анамнезе, но клинически значимые факторы риска ВТЭ или ССЗ известны, то макрососудистому событию следует присвоить минимально возможный отличный от нуля балл, чтобы избежать переоценки вклада аФЛ в патогенез тромбоза, и, наоборот, при отсутствии этих факторов риска присваивается максимальный балл – 3 для ВТЭ и 4 для артериальных тромбозов.

Высокий риск ВТЭ определяется на основании 1 и более большого фактора риска или 2 и более малых факторов риска (табл. 3).

**Таблица 3.** Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений [15, 25]

Большие факторы риска ВТЭ (любой из нижеследующих факторов на момент тромботического события)	Малые факторы риска ВТЭ (2 или более из нижеследующих факторов на момент события)
1. Активное злокачественное новообразование, по поводу которого не проводилось лечение (или лечение проводилось, но не была достигнута эрадикация), или продолжается лечение (включая гормональную терапию), или рецидив/прогрессирование заболевания, несмотря на лечение на момент события.	1. Активное системное аутоиммунное заболевание или активное воспалительное заболевание кишечника (активность определяется по современным критериям и рекомендациям).
2. Госпитализация с острым заболеванием с соблюдением строгого постельного режима в течение как минимум 3 дней в течение 3 мес. до события.	2. Острая/активная тяжелая инфекция, например, сепсис, пневмония, SARS-CoV-2 (активность определяется по современным критериям и рекомендациям).
3. Серьезная травма с переломами или повреждением спинного мозга в течение 1 мес. до события.	3. Центральный венозный катетер в том же сосудистом русле.
4. Хирургическое вмешательство под общей/спинальной/эпидуральной анестезией продолжительностью >30 мин в течение 3 мес. до события.	4. Заместительная гормональная терапия, эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы или выполнение экстракорпорального оплодотворения
	5. Дальние путешествия ( $\geq 8$ ч).
	6. Ожирение (индекс массы тела $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> ).
	7. Беременность или послеродовой период (6 нед. после родов)
	8. Длительная иммобилизация по причинам, не указанным выше (например, травма ноги), с которой связано ограничение подвижности, или постельный режим вне больницы в течение как минимум 3 дней.
	9. Хирургическое вмешательство под общей/спинальной/эпидуральной анестезией продолжительностью <30 мин в течение 3 мес. до события.

**Примечание:** ВТЭ – венозные тромбоэмболические осложнения

Таблица 4. Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний при артериальных тромбозах [15]

Факторы высокого риска ССЗ (любой из перечисленных ниже на момент события)	Факторы умеренного риска ССЗ (>3 из перечисленных ниже на момент события)
Артериальная гипертензия с систолическим АД $\geq$ 180 мм рт. ст. или диастолическим АД $\geq$ 110 мм рт. ст.	Артериальная гипертензия на фоне лечения или при постоянном систолическом АД $\geq$ 140 мм рт. ст. или диастолическом АД $\geq$ 90 мм рт. ст.
Хроническое заболевание почек с предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации $\leq$ 60 мл/мин в течение более 3 мес. Курение в настоящее время. Сахарный диабет с поражением органов или большой длительностью заболевания (1-й тип $\geq$ 20 лет; 2-й тип $\geq$ 10 лет).	Продолжение курения Сахарный диабет без поражения органов и с небольшой продолжительностью заболевания (1-й тип <20 лет; 2-й тип <10 лет).
Гиперлипидемия (тяжелая) с уровнем общего холестерина $\geq$ 310 мг/дл (8 ммоль/л) или холестерина ЛПНП >190 мг/дл (4,9 ммоль/л).	Гиперлипидемия (умеренная) на фоне лечения или при уровне общего холестерина выше нормы и <310 мг/дл (8 ммоль/л), или при уровне холестерина ЛПНП выше нормы и <190 мг/дл (4,9 ммоль/л). Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> ).

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АД – артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела

При поражении крупных артериальных сосудов важным вопросом является определение высокого риска ССЗ для выявления альтернативной причины артериального тромбоза. В обновленной классификации предлагается схема определения высокого и умеренного риска ССЗ (табл. 4) [15, 23, 26–29].

К артериальным тромбозам относятся инфаркт миокарда (тромбоз коронарных артерий), тромбозы периферических/висцеральных артерий/артерий сетчатки, инсульт (диагноз ставится по международным критериям [27, 28]) и инфаркты других органов (например, почек, печени или селезенки) при отсутствии визуализируемого тромба. Разделение тромбоза на макрососудистый и микрососудистый имеет практическое значение так же, как и выделение пациентов с традиционными факторами риска тромбоза. Это разделение способствует более конкретному процессу оценки клинических проявлений, хотя и потенциально привносит субъективные факторы, когда обследование касается пациентов с высоким артериальным давлением, сахарным диабетом или другими заболеваниями [28, 29].

Заметным обновлением, включенным в новые критерии ACR/EULAR, является более точное определение микрососудистых проявлений АФС с использованием таких признаков, как ливедоидная васкулопатия, аФЛ-нефропатия, легочное кровотечение и ишемия миокарда, при которой нормальные коронарные артерии теперь определяются в рамках микрососудистой области. Эти сосудистые проявления АФС, как правило, наименее чувствительны к антикоагулянтам, и для их лечения крайне необходимы новые подходы. Микротромботический АФС чаще всего трансформируется в катастрофический АФС, который трудно поддается лечению. С клинической точки зрения очевидно, что люди с микрососудистыми заболеваниями, как правило, попадают в группы пациентов с самым высоким риском развития осложнений и повреждений, несмотря на традиционное лечение [30–34]. Введение этих признаков в критерии помогает выявлять пациентов, которым ранее ставился диагноз «вероятный АФС». Эти пациенты являются носителями аФЛ, но имеют клинические симптомы, которые не соответствуют критериям 2006 г.

Микроциркуляторные нарушения (домен 3; табл. 2) разделяются на предполагаемые и подтвержденные признаки. Интересно, что домен 3 не включает никаких нейрососудистых проявлений, и в нем нет пунктов, относящихся к экстракраниальным и внутричерепным сосудам – ни к крупным, ни к мелким. Микрососудистые на-

рушения при АФС были впервые выявлены и до сих пор лучше всего обнаруживаются в почечном микроциркуляторном русле; окклюзионные поражения в других тканях, вероятно, недостаточно хорошо распознаются. Это относится в особенности к тем органам, которые обычно не подвергаются биопсии, таким как головной мозг, сердце и брыжейка. Хроническая васкулопатия при АФС характеризуется прогрессирующим расширением интимы, что приводит к образованию тромбов и частично связано с пролиферацией эндотелиальных клеток, но может также протекать с пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и отложением богатого протеогликанами внеклеточного матрикса [33–35]. Молекулярные пути, которые вызывают эти сосудистые изменения, подробно не изучались, хотя сообщалось, что внеклеточный сигнальный путь mTOR/Akt является важным медиатором развития нефропатии при АФС и, следовательно, потенциальной фармакологической мишенью [35].

Предполагаемые признаки микрососудистого поражения включают древовидное ливедо (LR, livedo racimosum), ливедоидную васкулопатию, тромботическую нефропатию и легочное кровотечение.

LR при объективном исследовании выглядит как ничем иначе не объяснимое фиолетовое, «сетчатое», пятнистое поражение кожи. При оценке признаков в этом домене следует учитывать LR с неоднородным, необратимым и асимметричным стойким изменением цвета; LR с равномерным, обратимым и симметричным изменением цвета учитывать не следует.

Ливедоидная васкулопатия проявляется как ничем иначе не объяснимые болезненные папулы и эритематозно-фиолетовые пурпурные бляшки. Они способны быстро трансформироваться в геморрагические везикулы или буллы, которые в случае разрыва могут превращаться в небольшие болезненные язвы или сетчатые, сливные и болезненные язвы.

Острая или хроническая аФЛ-ассоциированная нефропатия может быть диагностирована при появлении следующих ничем иначе не объяснимых признаков: а) впервые возникшая артериальная гипертензия или ухудшение ранее хорошо контролируемой артериальной гипертензии; б) протеинурия  $\geq$ 0,5 г в суточной моче или соотношение в моче белок/креатинин  $\geq$ 0,5 мг/мг (50 мг/ммоль); в) острая почечная недостаточность (повышение уровня креатинина в сыворотке крови выше нормы) или г) клубочковая микроскопическая гематурия.

Легочное кровотечение выявляется по наличию клинической симптоматики или по данным визуализирующих методов исследования. Оно также относится к микрососудистым нарушениям, и к числу его признаков относятся респираторные симптомы (например, одышка, кашель, кровохарканье) и никак иначе не объяснимые легочные инфильтраты, указывающие на легочное кровотечение, которые могут быть обнаружены при визуализирующих исследованиях. Диагноз легочного кровотечения подтверждается по данным бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) или гистологически. Исследование выполняется при наличии признаков легочного кровотечения. К ним относится никак иначе не объяснимое повторное выявление геморрагической жидкости при БАЛ с аликвотами или макрофагами, нагруженными гемосидерином (>20%). В биоптате легкого выявляется капиллярит или микротромбоз.

К подтвержденным признакам микрососудистых нарушений относятся те, которые выявляются при биопсии органов или кожно-мышечного лоскута.

Ливедоидная васкулопатия. При гистологическом исследовании выявляется никак иначе не объяснимый тромбоз мелких сосудов дермы и/или пролиферация эндотелия (исследование выполняется при наличии клинических признаков ливедоидной васкулопатии, описанных выше).

Острая или хроническая аФЛ-ассоциированная нефропатия. Биопсия почки выполняется при наличии признаков АФС-нефропатии, описанных выше. Гистологические признаки включают: а) острые почечные сосудистые или гломерулярные тромботические микроангиопатические очаги с фибриновыми тромбами в артериолах или клубочках без воспалительных клеток или иммунных комплексов; б) хроническое поражение сосудов почек или клубочков, описываемое как артериальные или артериоларные организованные микротромбы с реканализацией или без нее, фиброзные и фиброзно-клеточные (артериальные или артериоларные) окклюзии, фокальная кортикальная атрофия с тиреоидизацией или без нее, фиброзная гиперплазия интимы или хронические/организованные клубочковые тромбы [35]. У пациентов с СКВ аФЛ-нефропатия выявляется независимо от признаков, связанных с волчаночным нефритом [35, 36].

В число подтвержденных микрососудистых проявлений включено и поражение миокарда, выявленное при помощи визуализирующих методов исследования или гистологически. Это никак иначе не объяснимый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST с нормальными данными коронарографии (инфаркт миокарда без структурного поражения коронарных артерий (MINOCA, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)), и изменения, обнаруженные при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, в число которых, согласно консенсусу экспертов CMRI (cardiac magnetic resonance imaging) 2018 г. [27], входит: а) позднее усиление гадолиниевого сигнала трансмурально или субэндокардиально; б) аномалии T2 (взвешенная визуализация или картирование); или в) аномалии перфузионной МРТ или гистологически подтвержденный тромбоз мелких сосудов сердца.

Ещё одно проявление, включенное в домен оценки микрососудистых нарушений, ранее фигурировавшее в проявлениях катастрофического АФС, — кровоизлияние в надпочечники (подтвержденное визуализирующими методами исследования или гистологически): никак иначе не объ-

яснимое кровоизлияние по данным компьютерной томографии или МРТ или гистологически подтвержденный тромбоз (микро)сосудистой сети надпочечников, например, надпочечникового сплетения, надпочечниковой вены.

Отличительной особенностью АФС является наличие акушерской патологии. В общей акушерской популяции 10–15% беременностей заканчивается ранними потерями, при этом 1–2% женщин имеют повторные выкидыши на ранних сроках беременности. У части женщин с повторными ранними выкидышами причины потери беременности остаются неизвестными. В 25–60% случаев повторных ранних выкидышей один из партнеров имеет аномальный кариотип [37–39]. У большинства женщин с ранними выкидышами может наступить успешная беременность без какого-либо специфического лечения [37]. Поздние потери плода (гибель плода) в общей акушерской популяции встречаются в 1–2% случаев [38]. В акушерстве потери плода уже давно используются в качестве критерия диагностики АФС [39, 40]. Однако прямая связь между аФЛ и повторным случаем потери плода независимо от того, происходит ли она на ранних или поздних сроках беременности, долгое время была предметом споров [40–42]. Кроме того, оценка других потенциальных причин потери беременности остается сложной и вызывающей вопросы. Существует более четкая связь между аФЛ и такими состояниями, как плацентарная недостаточность, преэклампсия или эклампсия. Следовательно, эти состояния проявляют большую специфичность в контексте АФС [41–43]. Согласно критериям 2023 г., у пациенток с ранними выкидышами без преэклампсии или плацентарной недостаточности диагноз АФС не подтверждается [4, 15]. Эти строгие критерии действительно повышают специфичность, однако в клинических исследованиях возникает проблема, связанная с исключением тяжелых патологических проявлений беременности, при которых отсутствуют преэклампсия и/или плацентарная недостаточность, несмотря на наличие высоких уровней аКЛ. Кроме того, в ряде исследований было показано значение для акушерской патологии не только IgG, но и IgM-аКЛ/анти-β2-ГПИ [38].

В критериях ACR/EULAR 2023 пересмотрена заболеваемость во время беременности с акцентом на поздние сроки в контексте основных сосудистых проблем и представлены разъяснения всех признаков, входящих в акушерский домен.

**Выкидыш эмбриона** — никак иначе не объяснимое самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш) на сроке до 10 нед. 0 дн. беременности.

**Гибель плода** — никак иначе не объяснимое самопроизвольное прерывание беременности на сроке от 10 нед. 0 дн. до 15 нед. 6 дн. (ранняя внутриутробная смерть) или от 16 нед. 0 дн. до 34 нед. 0 дн.

**Тяжелая преэклампсия** [43]

Преэклампсия определяется как повышение систолического артериального давления (АД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт. ст. в двух измерениях с интервалом не менее 4 часов после 20 недель беременности у ранее нормотензивной пациентки или у пациентки с хронической гипертензией<sup>1</sup> и появление одного

<sup>1</sup> У пациенток с хронической гипертензией можно диагностировать «наложившуюся преэклампсию», если после 20 недель беременности происходит внезапное нарастание исходной гипертензии и/или протеинурии.

из признаков: а) протеинурия  $\geq 0,3$  мг/л (30 ммоль /л) в случайном образце мочи или б) уровень белка  $\geq 2+$ , если количественные измерения недоступны и имеется один или несколько из следующих «серьезных признаков»:

- значительное повышение АД: систолическое АД  $\geq 160$  мм рт. ст. или диастолическое АД  $\geq 110$  мм рт. ст. в двух измерениях с интервалом не менее 4 ч, пока пациентка соблюдает постельный режим (антигипертензивная терапия может быть начата сразу при подтверждении тяжелой гипертонии, и в этом случае критерии серьезного повышения АД уже имеются, нет необходимости ждать 4 часа);

- осложнения со стороны центральной нервной системы: впервые возникшая головная боль, не поддающаяся лечению и не предполагающая альтернативных диагнозов;

- нарушение зрения;

- отек легких;

- нарушение функции печени: повышение концентрации печеночных ферментов более чем в 2 раза от верхней границы нормы или сильная постоянная боль в правом подреберье/эпигастриальной области, не поддающаяся лечению и не предполагающая альтернативных диагнозов;

- нарушение функции почек: концентрация креатинина в сыворотке  $> 1,1$  мг/дл или удвоение концентрации креатинина в сыворотке при отсутствии других заболеваний почек;

- тромбоцитопения: количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$ /л.

**Тяжелая плацентарная недостаточность:** задержка внутриутробного развития плода диагностируется при расчетной массе плода менее 10-го перцентиля для гестационного возраста или при массе тела при рождении менее 10-го перцентиля для гестационного возраста при отсутствии фетально-неонатальных синдромов или генетических состояний, связанных с задержкой роста, и наличии одного или нескольких из следующих «серьезных признаков»:

- отклонения от нормы в тестах наблюдения за плодом, указывающие на гипоксемию плода (например, нерезультативный нестрессовый тест);

- отклонения от нормы при доплеровском исследовании, указывающие на гипоксемию плода, например, отсутствие конечно-диастолического кровотока в пупочной артерии;

- тяжелая задержка внутриутробного развития плода, предполагаемая по данным биометрии плода и указывающая на то, что предполагаемая масса плода или постнатальная масса тела при рождении меньше 3-го перцентиля для гестационного возраста;

- маловодие: индекс околоплодных вод  $\leq 5$  см или максимальный вертикальный карман  $< 2$  см;

- нарушение кровообращения у матери (материнская сосудистая мальперфузия) по данным гистологического исследования плаценты. Данный диагноз подозревается при наличии тромбоза/инфаркта плаценты, неадекватного ремоделирования спиральных маточных артерий (децидуальная васкулопатия), уменьшения васкулосинцитиальных мембран, увеличения синцитиальных узлов или децидуального воспаления. *Нарушение кровообращения у матери при гистологическом исследовании плаценты может быть обнаружено у пациенток и при отсутствии аФЛ, но с задержкой внутриутробного развития плода и/или преэклампсией и даже при нормальной беременности; таким образом, это состояние не является специфичным для АФС.*

Домен, относящийся к акушерской патологии, вызывает наибольшее количество споров. В ретроспективном когортном исследовании [44] критериев 2006 г. и 2023 г., где анализировались данные 93 беременных женщин с первичным АФС, наблюдавшихся за период с 2005 по 2023 г., только 24 (25,8%) из них соответствовали критериям ACR/EULAR 2023. Пациентки, которые соответствовали новым классификационным критериям, были схожи с теми, кто не соответствовал, за исключением того, что они были моложе ( $p < 0,001$ ) и имели меньшее число клинических беременностей ( $p = 0,004$ ). Акушерская патология значительно реже встречалась у женщин, которые соответствовали критериям ACR/EULAR 2023 ( $p < 0,001$ ). Пациентки, соответствующие новым критериям, в первую очередь характеризовались преждевременными родами до 34 недель из-за тяжелой плацентарной недостаточности ( $p = 0,004$ ). Женщин с ранней и поздней потерей плода было значительно меньше ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,03$  соответственно). Почти у половины этих пациенток наблюдалась тромбоцитопения ( $p < 0,001$ ). Из серологических маркеров у этих пациентов чаще выявлялась позитивность по ВА ( $p = 0,02$ ) и реже – по IgM аФЛ ( $p = 0,05$ ). Авторы отметили, что почти три четверти пациенток, включенных в исследование, не соответствовали критериям ACR/EULAR 2023. В большинстве случаев новым критериям не соответствовали пациентки с ранней и/или поздней гибелью плода, а также те, у кого были обнаружены только IgM аКЛ/анти- $\beta 2$ -ГП1.

Высокая специфичность критериев ACR/EULAR 2023, ограниченных тяжелыми нарушениями плацентации, может привести к тому, что большинство пациенток с акушерским АФС не будут иметь этот диагноз по новым классификационным критериям.

Включение патологии клапанов сердца в критерии АФС обсуждалось с момента его выделения как симптомокомплекса [6, 7]. Сердечно-сосудистые проявления являлись характерными для АФС, при этом преобладают изменения клапанов сердца. К ним относятся утолщение и небактериальные вегетации клапанов (эндокардит Либмана – Сакса), поражающие около 30% пациентов и значительно повышающие риск инсульта [45–47].

В критериях АФС 2023 г. уточнена оценка поражения клапанов сердца. В этот домен включено утолщение створок клапана (не объяснимое другими причинами), соответствующее эхокардиографическим (ЭхоКГ) критериям Всемирной федерации кардиологов (World Heart Federation) [46]. Утолщение створок митрального клапана определяется как их толщина  $> 4$  мм для лиц в возрасте 20–39 лет,  $> 5$  мм для лиц старше 40 лет и  $> 3$  мм для других клапанов в любом возрасте (утолщение клапана может быть ассоциировано с клапанной дисфункцией (регургитацией или стенозом).

Вегетации на клапане (не объяснимые другими причинами), которые, согласно рекомендациям Американского общества ЭхоКГ [46], определяются как «лохматые», дольчатые или округлые образования, обычно расположены на предсердной стороне атриовентрикулярных клапанов (митральный и трикуспидальный клапан) или желудочковой стороне аортального клапана, однако они могут располагаться на любой стороне любого клапана (размер сильно варьирует, но обычно  $< 1$  см). Несмотря на «эхотекстуру» и расположение, напоминающие инфекционный эндокардит, аФЛ-ассоциированные вегетации могут выглядеть менее аморфными, более округлыми и могут не ассоциироваться

с деструкцией клапанов, в отличие от истинного инфекционного эндокардита. Вегетации на клапане могут быть ассоциированы с клапанной дисфункцией (регургитацией или стенозом).

Включение тромбоцитопении в отдельный домен свидетельствует о важности этого признака, но возможная его оценка невелика (табл. 2). Учитывается тромбоцитопения в пределах  $20-130 \times 10^9/\text{л}$ , не объяснимая другими причинами, подтвержденная по мазку периферической крови и выявляемая не менее двух раз.

Ряд экспертов были не согласны с пределами тромбоцитопении. Среди новых критериев, недавно включенных в классификацию АФС ACR/EULAR 2023, тромбоцитопения является одним из наиболее частых признаков. Важно учитывать возникновение тромбоцитопении у пациенток с аФЛ/АФС, поскольку это может привести к клиническим проявлениям, связанным с АФС, с трехкратным повышением риска тромботических и акушерских осложнений или смерти из-за развития полиорганной недостаточности. Наличие тромбоцитопении в анамнезе, вероятно, указывает на более тяжелый фенотип АФС (включая повышенный риск тромбоза). Дискуссия о необходимости применения антикоагулянтов и/или антиагрегантов у пациентов с АФС и носителей аФЛ с тромбоцитопенией состоялась на 7-м Международном конгрессе по противоречиям в ревматологии и аутоиммунным заболеваниям (CORA, *Controversies in Rheumatology and Autoimmunity*), который был организован в Турине (Италия) 18 марта 2023 г. [48]. Механизм развития тромбоцитопении при АФС еще не выяснен окончательно. К числу факторов, играющих определенную роль (по крайней мере у некоторых групп пациентов), относят: иммунную тромбоцитопеническую пурпуру с наличием аутоантител, подобных таковым при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП; аутоантитела к гликопротеинам тромбоцитов); опосредованную аФЛ активацию и потребление тромбоцитов; потенциально опасную для жизни тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП). Хотя тромбоцитопения при классическом АФС часто протекает в легкой форме (и, следовательно, может не требовать специфической терапии), существуют варианты острой тромбоцитопении, которые требуют срочного обследования и лечения. Для пациентов с ИТП-подобным заболеванием в настоящее время рекомендуется ритуксимаб; напротив, судя по некоторым данным, миметики тромбопоэтина могут быть связаны с повышенным риском развития тромботических осложнений. Более глубокое понимание тромбоцитопении при АФС потенциально может улучшить стратификацию риска, выявить новые аспекты патофизиологии АФС и способствовать разработке более индивидуализированных и целостных методов лечения [49].

Кроме клинических проявлений, в критериях 2023 г. отдельно учитываются лабораторные маркеры. В эти домены включены аФЛ, определяемые при помощи функционального коагуляционного теста (ВА), а также аФЛ, которые выявляются с использованием твердофазного анализа (аКЛ и анти- $\beta_2$ -ГП) методом ИФА. Тест на ВА выполняется и интерпретируется в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) [50]. Основные положения определения ВА таковы:

1. Трехэтапная процедура (скрининг — исследование смешивания — подтверждение) с использованием

2 скрининговых тест-систем (1-я — тест с ядом гадюки Рас-села; 2-я — активированное частичное тромбопластиновое время, низкий уровень фосфолипидов и двуокись кремния в качестве активатора). Тест следует считать положительным, если хотя бы одна из двух тест-систем дала положительный результат после всех трех этапов фосфолипид-зависимой коррекции пролонгированных скрининговых тестов.

2. Результаты теста на ВА следует интерпретировать с осторожностью, поскольку ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут возникнуть во время приема антикоагулянтов (исследование ВА в идеале проводится у пациентов, не получающих антикоагулянты), при острофазовом ответе (например, при остром тромбозе) из-за повышения уровня острофазовых белков (например, фактора VIII и С-реактивного белка) и во время беременности из-за повышения уровня факторов свертываемости.

3. Образцы от пациентов, получающих антикоагулянты (антагонисты витамина К, гепарин, прямые пероральные антикоагулянты, непрямой ингибитор фактора Ха), при анализе на ВА могут трактоваться как положительные или отрицательные только в том случае, если они проверены/подтверждены персоналом, имеющим опыт подобной интерпретации, и при исследовании применены реагенты, адсорбирующие антикоагулянты.

При оценке аФЛ методом ИФА (аКЛ и анти- $\beta_2$ -ГП) имеют значение умеренные и/или высокие уровни:

— умеренные (40–79 ЕД) и высокие (>80 ЕД) пороговые значения следует определять на основе результатов стандартизированного ИФА, а не по результатам других методов исследования, таких как новые автоматизированные платформы с вариациями твердой фазы (например, магнитные микрочастицы и микросферы) и различные другие системы (хемилюминесцентный иммуноанализ (ХЛА), мультиплексный проточный иммуноанализ (МПИ) или проточная цитометрия);

— корреляция показателей между умеренными/высокими пороговыми значениями ИФА и данными автоматизированных платформ может варьировать в широких пределах. Например, по оценкам Комитета по науке и стандартизации ISTH, согласно результатам одного из исследований, значение IgG аКЛ в ИФА 40–79 ЕД соответствует значению в ХЛА 200–400 ед и МПИ 700–2000 ед. В нашем исследовании медиана высокопозитивных уровней IgG аКЛ в ИФА составила 109,0 [67,1; 120,0] ед, а в ХЛА — 480,4 [205,0; 1810,8] ед [51]. В настоящее время нет указаний для прямого применения этих методик, необходимы дополнительные контролируемые исследования.

Классификационные критерии ACR/EULAR 2023 для АФС стали значительным шагом вперед в определении более однородной популяции пациентов для клинических исследований [15]. Однако при явном выборе метода ИФА на аФЛ может непреднамеренно игнорироваться отсутствие согласованности и ограниченное использование ИФА в клинических лабораториях, что потенциально препятствует включению некоторых пациентов с АФС в клинические испытания. Действительно, в последние десятилетия появились и все чаще используются новые методы определения аФЛ на автоматизированных анализаторах. Данные опроса Коллегии американских патологов (CAP, *College of American Pathologist*) [52], проведенного в апреле 2023 г., показывают, что 59% и 64% участников используют методы, не связанные с ИФА, для определения IgG/М аКЛ

и анти-β2-ГП1 соответственно. Опросы в Италии показали снижение числа пользователей метода ИФА с 79,9% до 24,6% за последнее десятилетие [53]. Аналогичное изменение – с 74% до 22% – было зафиксировано в Великобритании при проведении оценки качества NEQAS (National External Quality Assessment Scheme) для аФЛ, в котором большинство участников (85%) были выходцами из европейских стран [54]. Переход к автоматизированным анализам обусловлен такими преимуществами, как меньшие различия между операторами, произвольный доступ, прямой интерфейс прибора с электронными документами пациента, более быстрое выполнение работ и устойчивость к нехватке технического персонала, и поэтому ожидается, что этот процесс продолжится. Учитывая такой рост использования автоматизированных анализаторов, для клинических лабораторий, проводящих клинические испытания, представляется нецелесообразным одновременно использовать ИФА и автоматизированные методы.

Плохая корреляция между результатами определения аФЛ с помощью ИФА и других методов, является серьезной проблемой, как указано в классификационных критериях, но это также относится и к применению ИФА в клинической практике. Исходный материал кардиолипина и β2-гликопротеина в сочетании с различиями в отслеживаемом калибраторе являются важными факторами, влияющими на наблюдаемые различия в результатах [55, 56]. Согласно недавнему исследованию эффективности определения аФЛ, проведенному CAP, в настоящее время в клинических лабораториях применяются как минимум 8 различных методов определения IgG аКЛ. В этих исследованиях используются различные уровни отсеечения (cut-off) [53] и значительно различаются количественные показатели. Основным препятствием на пути гармонизации методов иммунологического анализа на аФЛ является отсутствие общепринятых протоколов и/или реагентов. В число доступных международных стандартов входят стандарты Harris и стандарты Саппоро HСAL/EY2С9. Для калибровки можно использовать оба стандарта, но это не гарантирует согласованности в количественном определении аФЛ [52, 55]. Согласование интерпретации с использованием коэффициентов правдоподобия может служить краткосрочным подходом к продвижению дальнейшего развития определения аФЛ различными методами с учетом текущей практики.

Хотя руководящий комитет предлагает изучить возможность использования платформ, отличных от ИФА, в будущем, их текущая рекомендация может устареть, поскольку многие лаборатории уже используют эти новые автоматизированные платформы. Отказ от использования новых автоматизированных анализов может привести к трудностям для больниц при наборе пациентов или к несоблюдению новых критериев.

### Заключение

Классификационные критерии АФС 2023 г. более точно определяют значение аФЛ и их относительную важность для выявления АФС, подчеркивают, что любое потенциальное событие, связанное с аФЛ, всегда должно рассматриваться в контексте оценки состояния пациента в целом, и содержат точные определения различных нетромботических и микрососудистых проявлений АФС, когда необходимость в более целенаправленном и эффективном лечении имеет первостепенное значение.

Критерии АФС, принятые в 2023 г., не следует использовать в качестве диагностического инструмента. Эти критерии позволяют идентифицировать однородные группы пациентов и позволяют исследователям принимать более персонализированные и упреждающие управленческие решения для четко определенных подгрупп пациентов с АФС на основе результатов высококачественных исследований.

В дальнейшем исследования в области АФС должны быть направлены на более точное определение подгрупп пациентов с АФС на основе более глубокого понимания лежащей в его основе патофизиологии, используя преимущества точно определенных аутоантител и биомаркеров, имеющейся информации о путях развития, объективных геномных, транскриптомных и протеомных подходах.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Littera; 2004 (In Russ.).]
2. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
3. Hughes G. Hughes syndrome: The antiphospholipid syndrome – A clinical overview. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(1):3-12.
4. Hughes GR. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): A disease of our time. *Inflammopharmacol*. 2011;19(2):69-73. doi: 10.1007/s10787-010-0071-3
5. Sontheimer RD. The anticardiolipin syndrome. A new way to slice an old pie, or a new pie to slice? *Arch Dermatol*. 1987;123(5):590-595. doi: 10.1001/archderm.123.5.590
6. Misasi R, Longo A, Recalchi S, Caissutti D, Riitano G, Manganeli V, et al. Molecular mechanisms of “antiphospholipid antibodies” and their paradoxical role in the pathogenesis of “seronegative APS”. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8411. doi: 10.3390/ijms21218411
7. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol*. 1987;26(5):324-326. doi: 10.1093/rheumatology/26.5.324
8. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):353-365. doi: 10.1097/00005792-198911000-00003
9. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309-1311. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F

10. 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
11. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(8):1181-1185.
12. Hohnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman – Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation.* 1996;93(8):1579-1587. doi: 10.1161/01.cir.93.8.1579
13. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: “PRE-APS” (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes (“MAPS”). *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):76-80. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.008
14. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(8):1181-1185.
15. Barbhayia M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al.; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624
16. Knight JS, Erkan D. Rethinking antiphospholipid syndrome to guide future management and research. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(6):377-388. doi: 10.1038/s41584-024-01110-y
17. Foddai SG, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Barinotti A, Alba P, et al. 2023 ACR/EULAR classification criteria in existing research cohorts: An international study. *Rheumatology (Oxford).* 2024 Jan 30;keae058. doi: 10.1093/rheumatology/keae058
18. Erkan D. Antiphospholipid syndrome: To classify or not to classify? *Turk J Haematol.* 2024;41(1):37-40. doi: 10.4274/tjh.galenos.2024
19. Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: Guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2025;23(2):731-744. doi: 10.1016/j.jth.2024.10.022
20. Yang Y, Jiang H, Tang Z, Pan H, Liu H, Cheng X, et al. Assessment of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria in a Chinese cohort: Impact on clinical practice. *J Autoimmun.* 2024;146:103237. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103237
21. Zhao Y, Huang C, Zhou Y, Qi W, Cai B, Hu C, et al. Performance validation of the 2023 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism antiphospholipid syndrome classification criteria in an antiphospholipid syndrome cohort. *J Thromb Haemost.* 2024;22(6):1660-1674. doi: 10.1016/j.jth.2024.02.019
22. Lu Q, Gan Y, Yao Z, Li C. A diagnostic performance study of the 2023 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for patients with antiphospholipid syndrome from the Antiphospholipid Syndrome Chinese Collaborative cohort presenting with suspected antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Feb 25. doi: 10.1002/art.42835
23. Foddai SG, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Barinotti A, et al. 2023 ACR/EULAR classification criteria in existing research cohorts: An international study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(10):2770-2775. doi: 10.1093/rheumatology/keae058
24. Castillo-Martínez D, Mora-Ramírez M, Molina-Sánchez R, Amezcua-Guerra LM. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria identify patients at high risk of complications. *Clin Rheumatol.* 2024 Sep 18. doi: 10.1007/s10067-024-07144-7
25. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830
26. Taylor A, Kumar S, Pozzi N. Forecasting the future of antiphospholipid syndrome: Prospects and challenges. *Mo Med.* 2023;120(5):359-366.
27. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Petersen SE, Greenwood JP, Kramer CM, et al.; SCMR Clinical Trial Writing Group. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: Part I – Analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):67. doi: 10.1186/s12968-018-0484-5
28. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3918-3925. doi: 10.1002/art.22265
29. Corrigendum to: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(45):4317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz828
30. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
31. Erkan D, Derksen R, Levy R, Machin S, Ortel T, Pierangeli S, et al. Antiphospholipid syndrome clinical research task force report. *Lupus.* 2011;20(2):219-224. doi: 10.1177/0961203310395053
32. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and symptomatic carriers of antiphospholipid antibody: Prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1560-1567.
33. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
34. Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1-5. doi: 10.1159/000352050
35. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2569-2579. doi: 10.1002/art.20433
36. Barbhayia M, Taghavi M, Zuily S, Domingues V, Chock EY, Tektonidou MG, et al.; New APS Classification Criteria Steering Committee and APS ACTION Collaborators. Efforts to better characterize “Antiphospholipid antibody nephropathy” for the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria: Renal pathology subcommittee report. *J Rheumatol.* 2024;51(2):150-159. doi: 10.3899/jrheum.2022-1200
37. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr Med Chem.* 2010;17(29):3431-3437. doi: 10.2174/092986710793176302
38. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2868-2871. doi: 10.1093/humrep/14.11.2868
39. Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the antiphospholipid syndrome. *Biomedicines.* 2023;11(8):2298. doi: 10.3390/biomedicines11082298
40. Long Y, Huang C, Cui Y, Xie Z, Zhou Y, Shi X, et al. Cluster analysis of antiphospholipid antibodies-associated adverse pregnancy outcome patients: Based on a 13-years cohort study. *Clin Exp Med.* 2023;23(8):5377-5388. doi: 10.1007/s10238-023-01195-x
41. Zhou Z, Teng J, Sun Y, Liu H, Cheng X, Su Y, et al. Characteristics of pregnancy complications and treatment in obstetric antiphospholipid syndrome in China. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3161-3168. doi: 10.1007/s10067-019-04670-7

42. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(1):77-85. doi: 10.1016/j.thromres.2011.02.006
43. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891
44. Martínez-Taboada VM, Gómez AM, Del Barrio-Longarela S, Merino A, Comins-Boo A, López-Hoyos M, et al. Impact of the 2023 ACR/EULAR classification criteria in women with primary antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(19):2162. doi: 10.3390/diagnostics14192162
45. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease – An evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(5):297-309. doi: 10.1038/nrcardio.2012.7
46. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004
47. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, Marie PY, Selton-Suty C, Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(4):320. doi: 10.1007/s11926-013-0320-8
48. Zuily S, Cervera R, Foret T, Bertocchi S, Tincani A. Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: Is anticoagulation and/or antiaggregation always required? *Autoimmun Rev.* 2024;23(1):103417. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103417
49. Vreede AP, Bockenstedt PL, McCune WJ, Knight JS. Cryptic conspirators: A conversation about thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):231-240. doi: 10.1097/BOR.0000000000000595
50. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047
51. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Черкасова МВ, Лила АМ. Исследование антифосфолипидных антител иммуноферментным и хемилюминесцентным методами у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой (предварительные данные). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021;66(9):546-551. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Lila AM. Study of antiphospholipid antibodies by enzyme immunoassay and chemiluminescent methods in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (preliminary data). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2021;66(9):546-551 (In Russ.)]. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-9-546-551
52. Tebo AE, Willis R, Nwosu A, Bashleben C, Fox DA, Linden MA, et al. Reporting and establishment of reference intervals for antiphospholipid antibody immunoassays: A survey of participants in the College of American Pathologists proficiency testing program. *Arch Pathol Lab Med.* 2024;148(6):686-693. doi: 10.5858/arpa.2023-0095-CP
53. Carbone T, Infantino M, Antico A, Porcelli B, Villalta D, Pafundi V, et al. An Italian nationwide survey on the evolution of autoantibody diagnostics in autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(11):2277-2285. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/bhmk41
54. Zhang XS, Bizzaro N, Tebo AE, Nandakumar V, Infantino M, Carbone T, et al. Discouraging non-ELISA antiphospholipid antibody assays in antiphospholipid syndrome classification may hinder clinical research. *Immunol Res.* 2024;72(3):361-363. doi: 10.1007/s12026-023-09443-8
55. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: Report from the 13<sup>th</sup> International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):1-10. doi: 10.1002/art.33349
56. Pires da Rosa G, Ferreira E, Sousa-Pinto B, Rodriguez-Pintó I, Brito I, Mota A, et al. Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:967178. doi: 10.3389/fimmu.2022.967178

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

# Радиомика – фронтир современной ревматологии: достижения и перспективы визуализации поражения органов грудной клетки

Т.В. Бекетова<sup>1,2,3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>2</sup>, М.А. Алексеев<sup>3</sup>, Е.И. Щепихин<sup>1</sup>, Ю.Н. Филиппович<sup>3</sup>, А.С. Кружалов<sup>3</sup>, А.Ю. Филиппович<sup>3</sup>, В.А. Кульбак<sup>4,5</sup>, Д.А. Аргунова<sup>4</sup>, П.Г. Шахнович<sup>1</sup>, Т.А. Праздничных<sup>5</sup>, М.П. Обидин<sup>5</sup>, Т.Н. Краснова<sup>5</sup>, Н.Н. Владимирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации  
121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Московский политехнический университет»  
107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семеновская, 38  
<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России  
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27  
<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
119991, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1

На примере ревматологии в статье рассмотрены современные тенденции развития цифровых технологий в медицине; обсуждается значение радиомики, совмещающей радиологию, математическое моделирование и глубокое машинное обучение. Текстуальный анализ изображений компьютерной томографии и других методов визуализации более глубоко характеризует патофизиологические особенности тканей и может рассматриваться как неинвазивная «виртуальная биопсия». Показано, что радиомика увеличивает качество диагностического и предсказательного моделирования. Обсуждается потенциал применения радиомических моделей для изучения и прогнозирования поражения органов грудной клетки при различных патологических состояниях, включая иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ). Прогресс в диагностике и лечении РЗ может быть обеспечен интеграцией радиомики и омических технологий. Цифровая эра, открывающая широкие перспективы для прогресса в ревматологии, несомненно, потребует комплексного решения новых проблем, технических, юридических и этических.

**Ключевые слова:** радиомика, системные васкулиты, ревматические заболевания, интерстициальное заболевание легких, биомаркеры медицинских изображений, радиомическая модель, текстуальный анализ, цифровые технологии

**Для цитирования:** Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ, Алексеев МА, Щепихин ЕИ, Филиппович ЮН, Кружалов АС, Филиппович АЮ, Кульбак ВА, Аргунова ДА, Шахнович ПГ, Праздничных ТА, Обидин МП, Краснова ТН, Владимирова НН. Радиомика – фронтир современной ревматологии: достижения и перспективы визуализации поражения органов грудной клетки. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):24–36.

## RADIOMICS AS A NEW FRONTIER IN MODERN RHEUMATOLOGY: CHEST PATHOLOGY VISUALIZATION ADVANCES AND PROSPECTS

Tatiana V. Beketova<sup>1,2,3</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>2</sup>, Mikhail A. Alekseev<sup>3</sup>, Evgeniy I. Shchepikhin<sup>1</sup>, Yuriy N. Philippovich<sup>3</sup>, Alexey S. Kruzhalov<sup>3</sup>, Andrey Yu. Philippovich<sup>3</sup>, Vladimir A. Kulbak<sup>4,5</sup>, Daria A. Argunova<sup>4</sup>, Pavel G. Shakhnovich<sup>1</sup>, Trofim A. Prazdnichnykh<sup>5</sup>, Mikhail P. Obidin<sup>5</sup>, Tatiana N. Krasnova<sup>5</sup>, Nadezhda N. Vladimirova<sup>1</sup>

The article discusses the modern trends in the development of digital technologies in medicine, exemplified by rheumatology, especially, the significance of radiomics, which combines radiology, mathematical modeling, and deep machine learning. Texture analysis of computed tomography images and other imaging methods provides a more deeply characterization of the pathophysiological features of tissues and can be considered as a non-invasive “virtual biopsy”.

It is shown that radiomics enhances the quality of diagnostic and predictive modeling. The potential application of radiomic models for studying and predicting chest organ lesions in various pathological conditions, including immune mediated inflammatory diseases, systemic vasculitis.

Progress in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases may be facilitated by the integration of radiomics and other omics technologies. The digital era, which opens up vast prospects for advancements in rheumatology, will undoubtedly require complex solutions to new technical, legal, and ethical challenges.

**Key words:** radiomics, systemic vasculitis, rheumatic diseases, interstitial lung disease, biomarkers of medical images, radiomic model, texture analysis, digital technologies

**For citation:** Beketova TV, Nasonov EL, Alekseev MA, Shchepikhin EI, Philippovich YuN, Kruzhalov AS, Philippovich AYU, Kulbak VA, Argunova DA, Shakhnovich PG, Prazdnichnykh TA, Obidin MP, Krasnova TN, Vladimirova NN. Radiomics as a new frontier in modern rheumatology: Chest pathology visualization advances and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):24–36 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-24-36

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation  
121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A  
<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

За последнее десятилетие в медицине произошел существенный сдвиг парадигмы, связанной со сбором, хранением, обработкой и использованием клинических данных, что в ревматологии определяется возрастающим значением цифровых технологий с внедрением искусственного интеллекта и машинного обучения для анализа крупных многомерных баз данных, включая ре-

зультаты применения диагностической медицинской аппаратуры, создания цифровых систем точных моделей прогнозирования исхода ревматических заболеваний (РЗ).

Радиомика – новое направление углубленного анализа цифровых медицинских изображений, впервые предложенное в 2012 г. [1]; совмещает радиологию, математическое моделирование и глубокое машинное обучение [2].

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>3</sup>Moscow Polytechnic University  
 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38  
<sup>4</sup>A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery  
 117997, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27  
<sup>5</sup>Lomonosov Moscow State University  
 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 12

**Контакты:** Бекетова Татьяна Валентиновна,  
**doc@tvbek.ru**  
**Contacts:** Tatiana Beketova,  
**doc@tvbek.ru**

**Поступила** 10.12.2024  
**Принята** 27.12.2024

Радиомика представляет собой гибридный аналитический процесс, включающий высокопроизводительное извлечение, анализ и интерпретацию признаков медицинских изображений, что направлено на построение стандартизированной прогностической модели для определения клинических результатов с выбранными функциями. Одной из целей радиомики является создание таких математических моделей и алгоритмов, которые способны на входе компьютерного анализа принять медицинские изображения и на выходе – представить текстурный анализ изображений, глубоко характеризующий патоморфологические особенности тканей, что рассматривается как неинвазивная «виртуальная биопсия» [3]. Благодаря более точной неинвазивной диагностике радиомический анализ может быть использован для прогнозирования эффективности лечения и выживаемости пациентов.

Разработка радиомических моделей различных патологических состояний представляет собой крайне актуальное направление развития персонализированной медицины и инфокогнитивных технологий, что отражается в ежегодном приросте числа научных публикаций на эту тему. Значительный вклад в развитие радиомики внесли исследования, основанные на данных, полученных во время пандемии COVID-19 [4]. Годовой прирост числа опубликованных на эту тему работ составляет 177% [5].

Метод радиомики заключается в использовании алгоритмов анализа данных для извлечения множества количественных характеристик из медицинских изображений (DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine). Эти характеристики (радиомические признаки) служат для объективного количественного описания морфологических данных, могут включать текстуру, форму, интенсивность сигнала (уровня серого) и другие особенности, которые трудно увидеть невооруженным глазом [6]. Методологические подходы радиомики включают сбор данных, сегментацию патологических образований, извлечение признаков и моделирование, а также быстро развивающуюся технологию глубокого машинного обучения, что позволяет повысить точность диагностики, выделять прогностические и предсказательные биомаркеры [7].

В основе радиомики лежит выделение биомаркеров изображений (БМИ), представляющих собой вычисленные на основе анализа текстуры цифровых изображений параметры, характеризующие различные патологические изменения. Текстурный анализ распределения и взаимосвязи уровней пикселей или вокселей серого цвета обеспечивает объективную количественную оценку цифрового изображения [8]. При помощи БМИ производится количественная

оценка результатов таких методов визуализации, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) и др.

Теория текстурной обработки и изучения изображений, лежащая в основе радиомики, была впервые разработана для оценки аэрофотоснимков в 1955 г. [9]. Вскоре появились первые сообщения о применении этой технологии для интерпретации медицинских изображений для диагностики ревматических пороков сердца [10]. С момента первого появления в 2012 г. число публикаций, использующих термин «радиомика», продемонстрировало экспоненциальный рост и в 2020 г. уже превышало 1500 [11]. В публикациях PubMed термин «радиомика» за несколько первых лет обогнал термин «текстурный анализ» и стал предпочтительным в литературе, предметом особого интереса. Радиомику активно используют для оценки изображений, полученных при КТ, МРТ, УЗИ, в первую очередь в онкологии [1, 12]. Так, современный количественный анализ характеристик тканей с помощью БМИ позволяет выполнить неинвазивную «виртуальную биопсию» и улучшить результаты диагностики, дифференциации опухолей, а также определять тактику лечения и прогнозировать исход [7, 13, 14].

За последние годы в ревматологии также наблюдается значительный рост интереса к радиомике с использованием различных методов визуализации, включая УЗИ, КТ, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), МРТ. Так, анализ БМИ МРТ 424 пациентов с аксиальным спондилоартритом (СпА) и 214 пациентов с неаксиальным СпА продемонстрировал высокую информативность для оценки прогноза у пациентов с аксиальным СпА и показал, что в сочетании с клиническими факторами может облегчить процесс принятия клинических решений [15]. Радиомические модели МРТ в режиме STIR (Short Tau Inversion Recovery, инверсия-восстановление спинного эха) эффективны в отношении оценки активности отека костного мозга крестцово-подвздошных суставов при раннем СпА [16]. Опубликованы результаты, свидетельствующие о возможностях радиомики для ранней диагностики и прогнозирования риска быстрого прогрессирования остеоартрита [17]. Так, по данным метаанализа, включившего 1730 пациентов из 5 радиомических исследований, суммарные чувствительность и специфичность выявления ранних признаков остеоартрита с помощью МРТ составили 0,74% и 0,85% соответственно [18].

Радиомика является перспективным методом для неинвазивной диагностики воспалительных заболеваний почек. Так, на основании

анализа УЗИ почек 46 пациентов с мембранозной нефропатией и 22 пациентов с IgA-нефропатией создана эффективная радиомическая модель, позволяющая дифференцировать эти два заболевания [19]. В исследовании, включившем 149 пациентов с волчаночным нефритом, подтвержденным биопсией почки, разработанные на основании УЗИ радиомические модели позволяли оценивать активность волчаночного нефрита с точностью 81,7%, чувствительностью 83% и специфичностью 80,7% [20]. Анализ БМИ КТ почек и результатов нефробиопсии выявил корреляцию между радиомическими признаками и гистологическими изменениями, включая интерстициальный фиброз и атрофию канальцев ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о потенциале радиомических моделей для неинвазивной оценки степени фиброза почек [21].

Анализ БМИ КТ высокого разрешения 30 пациентов с ревматоидным артритом (РА) и интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) продемонстрировал высокую предсказательную ценность в отношении риска летального исхода, при этом радиомика позволяет использовать данные КТ в качестве цифрового биомаркера независимо от клинических характеристик заболевания [22].

Данный обзор посвящен радиомическим исследованиям патологии органов грудной клетки, что относится к важной области интересов ревматологии. ИЗЛ, патогенетически связанное с аутоиммунными механизмами, может встречаться при самом широком спектре РЗ, способствуя ухудшению прогноза и во многом определяя выбор стратегии лечения. Так, ИЗЛ, занимающее особенно важное место среди системных проявлений РА, характеризуется тяжелым течением с повышением риска летальности в 2–10 раз в сравнении с РА без ИЗЛ [23]. При КТ высокого разрешения признаки ИЗЛ обнаруживают у 30–70% пациентов с РА, что может предшествовать клинической манифестации артрита и существенно затруднять диагностику.

Поражение легких является типичным проявлением системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), характеризуется широкой вариабельностью проявлений по данным КТ, нередко – трудно интерпретируемых, и рассматривается среди ключевых факторов, способствующих высокой летальности [24, 25]. В частности, при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) разнообразные варианты поражения легких при КТ выявляют у 2/3 пациентов; у каждого десятого эта патология может протекать асимптомно, ее развитие в дебюте ассоциируется с тяжелым поражением различных органов и неблагоприятным исходом [24, 26]. При микроскопическом полиангиите поражение легких по данным КТ высокого разрешения выявляют у 60–90% пациентов, в первый месяц болезни – более чем в 40% случаев. В 30% случаев оно может сопровождаться кровохарканьем с высоким риском легочного кровотечения, в том числе фатального, и требует быстрой диагностики с назначением адекватной патогенетической терапии [27].

Таким образом, совершенствование визуализации патологии легких у пациентов с РЗ имеет ключевое значение для ранней диагностики, дифференциального диагноза, персонализированного выбора терапии и улучшения прогноза.

### Этапы радиомического исследования

Радиомические исследования разделяют на три этапа (рис. 1) [13]. На первом этапе (Imaging) собирается база данных изображений для проведения обучения моделей машинного обучения, происходит предобработка изображений и выделение (сегментация) областей интереса (ROI, region of interest), на основе которых в дальнейшем будет производиться расчет БМИ. На втором этапе (Feature extraction) происходит извлечение количественных

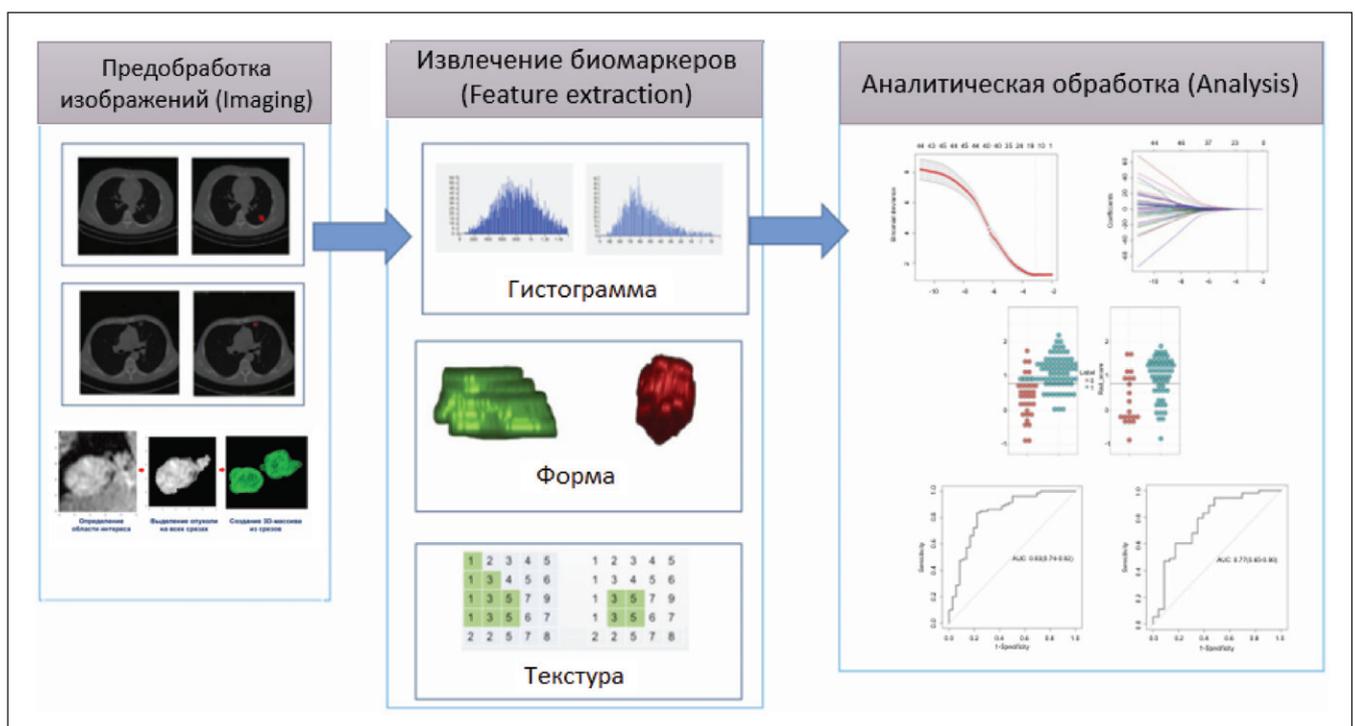


Рис. 1. Этапы радиомического исследования [13]

характеристик БМИ – радиомических признаков. На последнем этапе (Analysis) происходит процесс машинного обучения, производятся оценка качества обученной модели, аналитическая обработка полученных результатов.

Качество изображения, в том числе его высокое разрешение, точность экспертной разметки и корректно подготовленные исходные данные непосредственно влияют на результаты машинного обучения.

Построение радиомической модели предполагает выделение ROI, выполняемое опытными специалистами с использованием специального программного обеспечения (ПО). Одним из наиболее популярных ПО для разметки DICOM-файлов является приложение с открытым исходным кодом Slicer 3D. Выделение ROI может быть проведено как вручную, так и автоматически, с использованием технологий компьютерного зрения. В отличие от достаточно трудоемкой процедуры ручного выделения экспертом, использование автоматизированных инструментов на базе технологий компьютерного зрения представляется более перспективным подходом, способствующим широкому внедрению методов радиомики в медицину. В основе таких технологий лежат методы глубокого обучения искусственных нейронных сетей (ИНС), позволяющие с достаточно высокой точностью производить сегментацию медицинских изображений.

Одной из основополагающих в этой области можно считать работу О. Ronneberger и соавт. [28], в которой были предложены архитектура нейронной сети U-Net и подход к ее обучению для выполнения задачи сегментации биомедицинских изображений, что легло в основу многих последующих исследований. На сегодняшний день существует большое разнообразие моделей распознавания медицинских изображений с использованием ИНС, учитывающих особенности конкретных анатомических областей или распознаваемых патологий.

После получения изображений и разметки ROI происходит извлечение радиомических признаков, включая:

- статистические признаки первого порядка, рассчитанные на основе интенсивности пикселей (вокселей) изображения (среднее значение, медиана и др.);

- статистические признаки второго порядка, рассчитываемые с учетом взаиморасположения пикселей (вокселей) изображения (однородность, контраст, автокорреляция и др.);

- морфометрические характеристики области интереса, позволяющие оценить ее геометрию и пространственную структуру (сферичность, объем, максимальный линейный размер и др.);

- текстурные характеристики изображения, такие как однородность, контраст и другие параметры, помогающие выявить различия в структуре образования.

Текстурные характеристики могут быть вычислены различными методами. Так, статистические методы описывают распределение и взаимосвязи значений уровня серого в изображении с помощью вычисления гистограммы и матриц текстуры второго и более высоких порядков. Методы, основанные на более сложных математических моделях, включая фракталы, вычисляют с использованием различных алгоритмов. Фракталы – это математические модели сложных структур, пространственные изображения которых представляются в виде ломанных и нечетких форм.

Методы, основанные на преобразованиях, позволяют проводить анализ текстуры в частотной или про-

странственной области, включая преобразование Фурье, вейвлет-преобразование и фильтры Габора, а также преобразование Лапласа и фильтр Гаусса [29].

Перечень возможных радиомических признаков насчитывает более тысячи наименований; в большинстве случаев заранее неизвестно, какие из них будут наиболее информативны для решения поставленной задачи. Зачастую для построения модели приемлемого качества достаточно значительно меньшего количества показателей. Поэтому перед построением модели машинного обучения, как правило, проводят предварительную статистическую обработку данных, полученных после извлечения признаков. Для такой обработки используются методы дисперсионного анализа (ANOVA, ANalysis Of VAriance), регрессионного анализа (LASSO, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), корреляционного анализа.

Дисперсионный анализ позволяет оценить значимость различий в степени выраженности различных количественных характеристик между рассматриваемыми выборками и выбрать для дальнейшего рассмотрения только те признаки, для которых были выявлены статистически значимые различия. Корреляционный анализ позволяет оценить степень линейной взаимосвязи между рассматриваемыми переменными и выбрать для построения модели только независимые предикторы. Использование при построении модели линейно зависимых предикторов может привести к проявлению мультиколлинеарности, что выражается в ненадежности и неустойчивости построенной модели. LASSO, разновидность линейной регрессионной модели, позволяет проводить отбор наиболее информативных предикторов на основе коэффициентов построенной модели.

Наиболее часто в радиомике используются алгоритмы машинного обучения, основанные на принципе индуктивного обучения (обучения на основе прецедентов). Этот принцип состоит в том, что алгоритму в процессе обучения предъявляются пары, состоящие из набора (вектора) характеристик некоторого объекта (например, ROI) и значения целевой переменной для этого объекта (например, относится ли ROI к опухоли). Алгоритм путем настройки своих внутренних параметров учится воспроизводить предлагаемые ему примеры (прецеденты).

В зависимости от допустимых значений целевой переменной выделяют задачи классификации и регрессии. В задаче классификации значения целевой переменной дискретны и представляют собой метки некоторых классов (групп), в задаче регрессии значения носят количественный характер. Радиомические модели в медицине, как правило, направлены на решение задачи классификации.

Методы машинного обучения можно разделить на две большие группы: классические модели и методы глубокого обучения. Методы глубокого обучения позволяют решать сложные задачи путем моделирования нелинейных взаимосвязей между исходным описанием объекта и целевой переменной. Это становится возможным за счет способности таких моделей к обучению представлениям (representation learning) – формированию в процессе обучения взаимосвязанной иерархической структуры представлений исходных данных. Этот процесс заменяет процедуру извлечения признаков, которая необходима в случае использования классических алгоритмов. Несмотря на большие возможности, методы глубокого обучения, как правило, не применяют для построения моделей

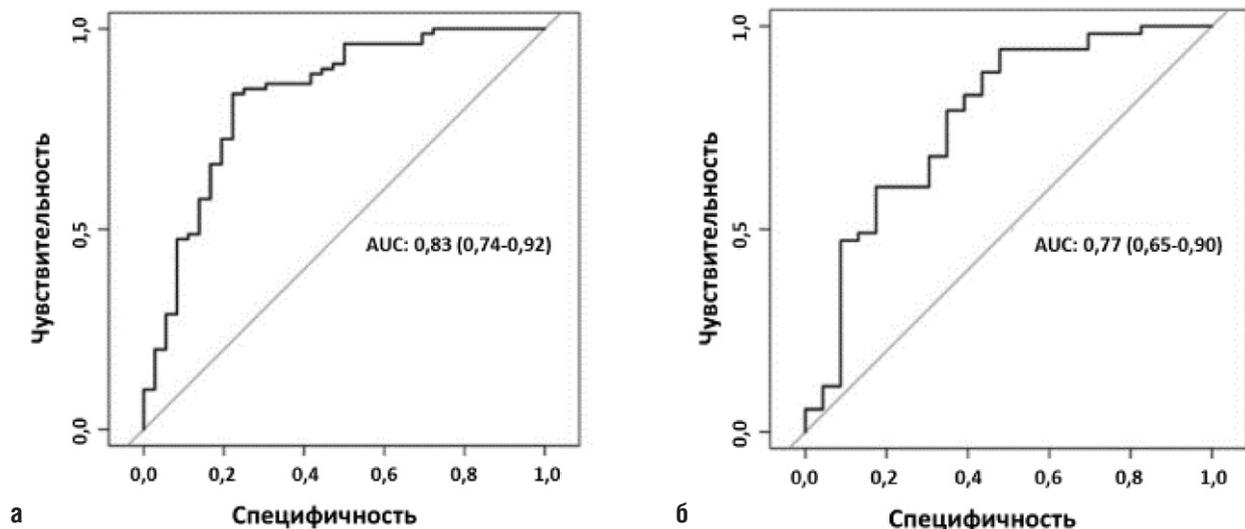


Рис. 2. Кривые операционных характеристик (ROC) для обучающей (а) и валидационной (б) когорты [13]: AUC – площадь под кривой (area under the curve)

на основе радиомических признаков, в частности ввиду отсутствия интерпретируемости. К классическим моделям относятся логистическая регрессия, метод опорных векторов (SVM, support vector machine), линейная регрессия, деревья решений, наивный байесовский классификатор, и др. Они, в отличие от методов глубокого обучения, гораздо менее требовательны к вычислительным ресурсам и предоставляют больше возможностей для оценки влияния потенциальных БМИ (радиомических признаков) на итоговый прогноз модели.

Наиболее часто используют логистическую регрессию, линейную модель бинарного классификатора, которая позволяет оценить условную вероятность принадлежности взвешенной суммы используемых радиомических признаков. Коэффициенты (веса) модели могут рассматриваться как индикаторы значимости используемых предикторов.

Согласно стандартной практике обучения моделей машинного обучения, для каждого исследования происходит выделение баз данных медицинских изображений двух несвязанных когорт:

- когорты «train» для обучения, как правило, включает эталонные примеры с типичными признаками для изучаемого заболевания, качественно выделенными областями интереса, отсутствием шумов;
- когорты «test» для проверки качества обученной модели.

Для качественной оценки значимости БМИ в диагностике проводится ROC-анализ (receiver operating characteristic), метод, используемый для оценки качества бинарных классификационных моделей, в том числе в задачах радиомики. ROC-анализ путем анализа чувствительности (TPR, true positive rate) и специфичности (TNR, true negative rate) помогает определить, насколько точно модель или БМИ различает два состояния (например, наличие или отсутствие заболевания).

Основные понятия ROC-анализа включают [30]:

1. Чувствительность (sensitivity или TPR) отражает долю правильных положительных предсказаний среди всех реальных положительных случаев и рассчитывается по формуле:

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN},$$

где TP (true positive) – истинные положительные результаты; FN (false negative) – ложные отрицательные результаты.

2. Специфичность (specificity или TNR) показывает долю правильных отрицательных предсказаний среди всех реальных отрицательных случаев и рассчитывается по формуле:

$$TNR = \frac{TN}{TN + FP},$$

где TN (true negative) – истинные отрицательные результаты; FP (false positive) – ложные положительные результаты.

ROC-кривая представляет собой график, который строится по осям чувствительности и специфичности (false positive rate, ложноположительный показатель). Каждый порог классификации создает одну точку на графике. Чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем лучше работает модель (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой (AUC, area under the curve) является сводным показателем, который позволяет количественно оценить, насколько хорошо модель различает положительные и отрицательные классы. При этом AUC=1 означает идеальное различие; AUC=0,5 означает, что данная модель не лучше случайных угадываний. Таким образом, AUC позволяет определить, какой из БМИ обладает наилучшей диагностической точностью.

### Радиомика легких

Радиомика позволяет уточнить патоморфологический субстрат поражения легких, лежащий в основе БМИ, и прогнозировать ответ на различные терапевтические стратегии. К настоящему времени наибольшее число исследований посвящено злокачественным новообразованиям легких. Радиомические модели на основе КТ демонстрируют высокую диагностическую эффективность в прогнозировании злокачественности образований. Так, по данным метаанализа, включившего 49 радиомических исследований на основе

КТ легких, общий показатель AUC составил 0,91 (95%-й доверительный интервал: 0,89–0,94), при этом лучшие результаты были получены в моделях, включавших только солидные узлы [31].

Текстурный анализ позволяет дифференцировать различные онкологические заболевания со схожими радиологическими проявлениями. Так, модель, обученная на 252 изображениях легочных метастазов рака молочной железы, почки и колоректального рака, достигла значений AUC=0,77, AUC=0,78 и AUC=0,84 соответственно в попарных сравнениях [32]. Создана модель на основе КТ с контрастированием, позволяющая дифференцировать мелкоклеточный рак легких (AUC=0,87), аденокарциному (AUC=0,84) и плоскоклеточный рак (AUC=0,76) [33]. Показаны возможности радиомических моделей для дифференциальной диагностики между различными лимфопролиферативными заболеваниями, в частности лимфомой Ходжкина и В-крупноклеточной лимфомой [34]. Описана способность моделей прогнозировать метастазы в кости и головной мозг на основании анализа первичного очага в легких (AUC=0,73 и AUC=0,81 соответственно) [35].

Радиомика позволяет проводить дифференциальную диагностику рака легких и других заболеваний со схожими рентгенологическими проявлениями. При выявлении на КТ органов грудной клетки участков повышенной плотности легочной ткани, в том числе с формированием полостей, и симптома легочной диссеминации большое клиническое и эпидемиологическое значение имеет дифференциальная диагностика с «великим имитатором» туберкулезом. С целью повышения дифференциально-диагностической ценности КТ при туберкулезе легких выполнен ряд исследований, интегрирующих радиомику в диагностические модели. Так, в недавно опубликованном исследовании из Китая, объединившем 525 пациентов из двух медицинских центров, продемонстрирована диагностическая ценность радиомики для разграничения туберкулеза и аденокарциномы легких, при этом AUC составила 0,95 и 0,82 для тестовой и валидационной когорт соответственно [36]. Сходные результаты продемонстрированы рядом более ранних исследований с подобным дизайном [37, 38]. В частности, E.N. Cui и соавт. [39] представили эффективную дифференциально-диагностическую модель туберкулеза и рака легких с AUC=0,91 в обучающей выборке и AUC=0,90 в контроле. По данным W. Zhao и соавт. [40], комбинированная радиомическая КТ-модель (AUC=0,917) лучше дифференцировала туберкулез и аденокарциному в сравнении с врачами-пульмонологами и радиологами.

Радиомика способна имитировать иммуногистохимическое исследование, например, оценивать степень экспрессии Ki-67, показателя пролиферативной активности опухоли, негативного прогностического признака в моделях ПЭТ-КТ (AUC=0,85) [41]. При выборе стратегии лечения немелкоклеточного рака легких неотъемлемым этапом является определение драйверных мутаций, экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1, programmed cell death ligand 1). В ряде исследований описаны комбинированные радиомические модели, позволяющие с высокой точностью предсказывать мутацию *EGFR* (AUC=0,801) [42], экзона 19Del (экзон 19) (AUC=0,79), *L858R* (экзон 21) (AUC=0,78) и ассоциированного с резистентностью к таргетной терапии *T790M*

(экзон 20) (AUC=0,76) [43], *ALK* (AUC=0,914) [44], панели 9 мутаций (*EGFR*, *ALK*, *ERBB2*, *BRAF*, *MET*, *ROS1*, *RET*, *KRAS*, *TP53*) и PD-L1 (AUC=0,856) [45].

Радиомические модели позволяют прогнозировать ответ пациентов на различные виды терапии, в частности при раке легких, и предсказывать общую выживаемость. Были построены радиомические модели, прогнозирующие ответ на терапию ингибиторами контрольных точек PD-1/PD-L1 (AUC=0,80) [46], химиотерапию (AUC=0,85) [47], лучевую терапию (AUC=0,75) [48].

Возвращаясь к ревматологическим аспектам радиомики, важно подчеркнуть, что один и тот же КТ-паттерн изменений в легких может иметь в своей основе различные патоморфологические субстраты. Так, симптом «матового стекла» может быть отражением как клеточной инфильтрации интерстиция и частичного заполнения альвеол воспалительным экссудатом, так и фибротического ремоделирования внутридолькового интерстиция. Радиомический анализ КТ позволяет выявить различия, лежащие за пределами разрешающей способности человеческого зрения, и более тонко оценить патоморфологический субстрат изменений. Стратификация риска на основе радиомики с использованием КТ легких обеспечивает дополнительную фенотипическую, клиническую и прогностическую информацию, существенно влияющую на принятие клинических решений, например при системной склеродермии с ИЗЛ [49]. В ретроспективном исследовании 60 случаев системной склеродермии с поражением легких, включавшем оценку прогноза при помощи шкалы GAP (Gender, Age, Physiology), сравнивали радиомическую модель КТ легких и классический визуальный анализ КТ [50]. Эффективность модели была высокой (AUC=0,96) с чувствительностью 84% и специфичностью 89%; выявлена корреляция радиомических признаков и показателей шкалы GAP. В то же время классический визуальный анализ КТ легких показал свою несостоятельность в отношении предсказания риска летальности по шкале GAP.

При изучении взаимосвязи морфологической характеристики и рентгенологических изменений в легких у пациентов с ИЗЛ японские исследователи выявили статистически значимую корреляцию некоторых радиомических переменных с выраженностью воспалительной инфильтрации в биоптатах легочной ткани, а также апробировали модель, обладающую предсказательной ценностью в отношении присутствия в интерстиции клеточного инфильтрата [51]. Эти результаты открывают новые терапевтические возможности аргументированного назначения противовоспалительной терапии (глюкокортикоидов (ГК), микофенолата мофетила и др.) пациентам с преобладанием клеточной инфильтрации в зоне изменений легочной ткани, в отличие от случаев с преимущественно фиброзными изменениями, при которых центральное место в терапии занимают препараты с антифибротической активностью.

Исследователи из Китая, проанализировав истории болезни 416 пациентов с РЗ, получавших ГК, установили, что их эффективность для лечения ИЗЛ не превышала 38,5%. Использование для выявления потенциальных ответчиков на лечение ГК радиомической модели, основанной на 11 БМИ, позволило повысить эффективность лечения до 68,5% [52].

Проанализировав 151 пациента с АНЦА-СВ с поражением легких и антителами к миелопероксидазе, J. Chen

и соавт. [53] разработали высокоэффективную радиомическую модель, позволяющую выявлять случаи с высоким риском рефрактерности к лечению ( $AUC=0,929$ ). При ГПА некротизирующая гранулема в легких может проявляться переменными очагами — от единичных до множественных двусторонних узелков, инфильтратов с формированием полостей [24]. Предполагают, что гранулематозное воспаление предрасполагает к рецидивирующему течению заболевания. В Mayo Clinic (США) на основании анализа КТ легких в дебюте болезни у 49 пациентов с АНЦА-СВ (93% с ГПА) создана модель прогнозирования риска рецидива АНЦА-СВ, учитывающая характеристики легочных очагов, при этом чувствительность модели составила 91%, специфичность 89%,  $AUC=0,94$  [54].

К прогностическим признакам ИЗЛ можно отнести внутригрудную лимфаденопатию. Интересно, что присутствие КТ-признаков лимфаденопатии у пациентов с системной склеродермией существенно повышает риск последующего развития ИЗЛ [55, 56]. В ретроспективном исследовании, включившем 152 пациента с интерстициальным легочным фиброзом, выявление в средостении трех и более увеличенных лимфоузлов ассоциировалось со статистически значимым прогрессированием легочного фиброза (почти в 3 раза) и повышением летальности (более чем в 5 раз) в сравнении с пациентами без лимфаденопатии [57].

Важной проблемой является особый субтип РА, системным проявлением которого является ИЗЛ с прогрессирующим фиброзом легочного интерстиция, характеризующееся тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [23]. Итальянские исследователи на основании ретроспективного анализа 30 пациентов с РА создали прогностическую модель КТ легких, включившую радиомические признаки, связанные как с летальностью (повышение риска смерти более чем в 9 раз), так и с выживаемостью (снижение риска смерти от 58 до 80% в зависимости от набора признаков) [58]. В другом исследовании, включившем 177 пациентов с РА и ИЗЛ, комбинированная модель включала радиомические признаки и уровень в сыворотке крови гликопротеина Krebs von den Lungen-6 (KL-6), характеризующегося высокой чувствительностью и специфичностью при идиопатическом легочном фиброзе. Предсказательная точность радиомической модели для определения стадии поражения легких, ориентированной на шкалу GAP, в когорте валидации достигла высокого результата ( $AUC=0,901$ ), а включение уровня KL-6 в комбинированную модель еще в большей степени повысило ее эффективность ( $AUC=0,948$  и  $AUC=0,923$  в когорте обучения и валидации соответственно) [59].

Дерматомиозит, ассоциированный с антителами к MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5), как правило, сопровождается быстро прогрессирующим ИЗЛ и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Исследователи двух китайских центров в предиктивную комбинированную модель дерматомиозита с антителами к MDA5 включили наличие зон повышенной плотности легочной ткани по типу консолидации на КТ, инфекционных осложнений и уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Была получена высоко эффективная модель выявления пациентов с высоким риском быстро прогрессирующего ИЗЛ ( $AUC=0,882$  и  $AUC=0,916$  для двух когорт валидации), причем летальность в группах высокого риска была в 4,1 и 7,5 раза выше летальности в группах низкого риска [60]. В другом исследовании, включившем 103 па-

циента с дерматомиозитом, ассоциированным с антителами к MDA5, модель для выявления риска прогрессирующего поражения легочного интерстиция, основанная на двух клинических (одышка и длительность заболевания) и трех радиомических признаках, также продемонстрировала высокую эффективность (для тренировочной когорты  $AUC=0,994$ ; для тестовой  $AUC=0,89$ ; чувствительность — 96,6% и 81,2%, специфичность — 97% и 100% соответственно) [61].

Изучается значение радиомики в качестве прогностического метода при саркоидозе. Так, S.M. Ryan и соавт. [62] выявили статистически значимую корреляцию радиомических признаков с показателями легочной функции и стадией саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов по Скаддингу. Диагностика саркоидоза может становиться сложной задачей, поскольку, помимо типичной рентгенологической картины (двусторонняя симметричная мелкоочаговая диссеминация и симметричная бронхопультмональная лимфаденопатия), саркоидоз порой проявляется крупными очагами, участками «матового стекла» и консолидации, более редко — с формированием полостей или многослойных толстостенных кистозных структур по типу «сотового легкого» [63, 64]. Бельгийская группа исследователей на основании анализа ПЭТ-КТ с 18-ФДГ продемонстрировала высокую производительность комбинированных моделей, объединяющих радиомику и клинические характеристики, для дифференциальной диагностики саркоидоза и лимфо-пролиферативных заболеваний ( $AUC=0,8$ ) [34].

### Радиомика сердца

Саркоидоз сердца без экстракардиальных гранулематозных очагов является редким и трудным для диагностики заболеванием. Даже при использовании ПЭТ-КТ с 18-ФДГ у каждого четвертого пациента не удается установить правильный диагноз [65]. МРТ сердца с контрастированием гадолинием при саркоидозе сердца может рассматриваться лишь как дополнительное исследование для уточнения прогрессирования фиброза при длительном течении заболевания. При исследовании 40 пациентов с изолированным саркоидозом сердца продемонстрирована высокая эффективность комбинированной радиомической модели, включившей пять признаков ПЭТ-КТ с 18-ФДГ и 11 признаков МРТ ( $AUC=0,98$ ) [66].

В исследовании БМИ МРТ сердца у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией на основании анализа 850 показателей был выделен фенотип амилоидоза сердца ( $AUC=0,753$ ), что позволяет прогнозировать его вероятность до выполнения биопсии [67].

Перспективным направлением может стать применение радиомических показателей в качестве инструмента персонализации сердечно-сосудистого риска при атеросклерозе сосудов. Анализ БМИ УЗИ низкоэхогенных бляшек сонных артерий позволил выявить группу риска развития коронарной болезни сердца у лиц без нарушений углеводного обмена ( $AUC=0,690-0,783$ ), а также нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сахарным диабетом ( $AUC=0,556-0,688$ ) [68].

### Радиомика аорты и крупных артерий

К наиболее тяжелой патологии крупных сосудов относят острое расслоение аорты, смертность от которого может достигать 50%, если не будет оказана помощь

в течение 48 часов [69]. Помимо таких наиболее значимых факторов, как артериальная гипертензия и атеросклероз, расслоение аорты может быть вызвано аортитом при СВ и других заболеваниях [70]. В настоящее время диагностика острого расслоения аорты основана в первую очередь на результатах КТ-ангиографии с контрастным усилением [71], вместе с тем во многих случаях присутствуют противопоказания для использования контраста в связи с тяжестью состояния пациента или аллергией на контрастные вещества. Группой авторов из Китая исследованы возможности радиомики в диагностике острого расслоения аорты с использованием бесконтрастной КТ, при этом обученная эффективная модель выявления флотации интимы в просвете аорты достигла значения  $AUC=0,952$ , чувствительность и специфичность модели составили 94,1% и 84,6% соответственно. Параллельная оценка двумя опытными радиологами была менее эффективна ( $AUC=0,879$  и  $AUC=0,894$ ) [72]. В многоцентровом исследовании, включавшем 378 пациентов с острым расслоением грудной аорты, радиомическая модель с использованием КТ без контрастного усиления показала высокую эффективность для прогнозирования расслоения аорты ( $AUC=0,90$ ), при этом показатели точности, чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности составили 90,5%, 85,7%, 91,7%, 70,6% и 96,5% соответственно [73].

Перспективным может оказаться применение радиомики в прогнозировании таких грозных осложнений, как разрыв аневризмы аорты. Известно, что при увеличении диаметра аневризмы риск ее разрыва увеличивается, всем пациентам с диаметром восходящей аорты 55 мм показано хирургическое вмешательство. В то же время аневризмы меньшего диаметра также могут быть подвержены разрыву. В результате анализа результатов КТ-ангиографии и образцов стенки аорты у 25 пациентов, оперированных по поводу аневризмы восходящей аорты, была создана математическая модель, учитывающая форму аорты и изменения ее стенки, разработан алгоритм предсказания риска разрыва аневризмы аорты [74].

В Mayo Clinic (США) на основании анализа результатов КТ-ангиографии у 80 пациентов с аневризмой брюшной аорты созданы высокоэффективные радиомические модели ( $AUC=0,93$ ), учитывающие внутрисосудистую гемодинамику и морфологические данные, позволяющие точно выявлять 82% быстрорастущих и 90,7% медленно растущих аневризм брюшной аорты [75]. Кроме того, анализ структуры внутрисосудистого тромба также позволял прогнозировать рост аневризмы брюшного отдела аорты [76]. В другой радиомической модели с использованием КТ-ангиографии для оценки риска разрыва аневризмы брюшной аорты учитывали скорость увеличения диаметра аневризмы и площадь просвета [77].

Вызывают интерес исследования, посвященные применению бесконтрастной КТ в диагностике острого аортального синдрома, включающего в себя, помимо острого расслоения аорты, интрамуральную гематому, пенетрирующую язву аорты и ограниченный разрыв аорты [78]. Острый аортальный синдром часто сопровождается неспецифическими клиническими симптомами, специфические биомаркеры его отсутствуют, вместе с тем очень важна его быстрая диагностика и выбор тактики ведения для улучшения крайне неблагоприятного

прогноза [79]. В ряде случаев КТ без контрастного усиления — более доступное исследование, особенно в условиях приемного отделения стационара, но при анализе результатов КТ без контрастного усиления даже опытный радиолог может испытывать затруднения в диагностике острого аортального синдрома. Применение методов радиомики дает многообещающие результаты. Так, модели, разработанные Z. Ma и соавт. [78], достигли значений  $AUC=0,928-0,997$ , при использовании модели экспертами-радиологами точность диагностики острого аортального синдрома достигла 1,00 (0,989–1,00), диагноз был установлен правильно в 89 из 95 случаев, еще в 6 случаях был заподозрен.

Определенные перспективы открывает работа, выполненная исследователями из Германии, в которой на основе 4D-фазово-контрастной МРТ была разработана радиомическая модель для определения количественных характеристик потока крови в аорте [80]. В дальнейшем это может способствовать развитию неинвазивной диагностики гемодинамических нарушений, возникающих в просвете аорты при различных заболеваниях, в том числе при аортите или атипичной коарктации аорты при СВ.

Методы визуализации при СВ крупных сосудов могут помочь в оценке эффективности терапии, выявляя динамические изменения с вовлечением в патологический процесс новых сосудистых бассейнов [81]. Одним из методов оценки степени активности воспаления стенки сосуда является ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, поскольку в воспаленной стенке сосуда отмечается повышенная гликолитическая активность. L. Duff и соавт. [82] изучали методы радиомики для выявления активности аортита с использованием ПЭТ-КТ с 18-ФДГ. Разработанные ими модели имели высокую точность, значения  $AUC$  варьировали от 0,83 до 0,97. В результате дальнейшего совершенствования данной модели на группе из 100 пациентов было разработано несколько других высокоэффективных диагностических моделей с диапазоном  $AUC$  от 0,8 до 0,98 [83].

В настоящее время радиомические методы диагностики поражения ветвей аорты при РЗ отсутствуют. Однако в основу таких моделей могут быть положены исследования атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты, при котором также наблюдаются артериальные стенозы и возникает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторных ишемических атак (ТИА). Радиомические исследования поражения сонных артерий в первую очередь направлены на выделение морфологически стабильных и нестабильных бляшек, прогнозирование риска ОНМК и ТИА [84, 85]. Так, E.P.V. Le и соавт. [86] использовали методы радиомики для анализа трехмерного изображения сонных артерий по данным КТ с оценкой степени кальцификации атеросклеротических бляшек в сонных артериях и разработали высокоэффективную модель для стратификации риска развития ОНМК/ТИА ( $AUC=0,95$ ), кроме того, данная модель достаточно эффективно определяла каротидный индекс кальцификации ( $AUC=0,71$ ). В двух других исследованиях, изучавших структуру атеросклеротических бляшек брахиоцефальных сосудов по данным КТ-ангиографии, радиомические модели также продемонстрировали высокую эффективность в выявлении бляшек, ассоциирующихся с развитием ТИА или ОНМК, с диапазоном  $AUC$  от 0,818 до 0,952 в одном исследовании [87] и  $AUC=0,858$  во втором [88]. Анализ БМИ МРТ каротидных артерий позволил создать модель, приближающуюся к 100%-й производительности ( $AUC=0,988$ ), для выявления

пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками, характеризующимися микрокровоизлияниями в липидное ядро [89]

Методы радиомики могут быть эффективны в прогнозировании ТИА у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий. Так, представлена радиомическая модель на основании КТ, прогнозирующая риск ТИА у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии 30–50% ( $AUC=0,879$ ) [90].

Развитие ишемического инсульта коррелирует не только со степенью стеноза брахиоцефальных сосудов, но и с воспалительным процессом в стенке сонных артерий и комплексным взаимодействием между сосудистой стенкой и периваскулярной тканью при прогрессировании атеросклероза. Влияние этого процесса на риск развития ОНМК изучалось рядом групп авторов. В исследовании С. Chen и соавт. [91] было продемонстрировано преимущество модели, учитывающей не только степень стеноза сонной артерии, но и объем периваскулярной клетчатки по данным КТ с контрастированием ( $AUC=0,883$ ), в сравнении с традиционной моделью, оценивающей только степень стеноза ( $AUC=0,840$ ). Сходные данные представили другие авторы на модели комбинированной оценки состояния стенки сонных артерий и окружающих тканей с использованием КТ ( $AUC=0,837$ ) [92].

Значительный вклад в развитие ишемического инсульта вносят нестабильные атеросклеротические бляшки, при этом одним из маркеров их нестабильности является неоваскуляризация. D. Shan и соавт. [93] оценивали неоваскуляризацию бляшек в сонных артериях по результатам КТ и УЗИ с контрастным усилением, наиболее эффективная радиомическая модель выявления неоваскуляризации имела  $AUC=0,93$ . В другом исследовании на основании предоперационных КТ-ангиографии и ПЭТ-КТ проводили текстурный анализ степени неоваскуляризации атеросклеротических бляшек в сонных артериях; полученные результаты сравнивали с данными гистологического и иммуногистохимического исследования оперированных сосудов. Данный подход позволил создать высокоэффективную модель расчета риска ОНМК ( $AUC=0,92$ ) [94]. S. Cilla и соавт. [95] для своей модели, основанной на данных КТ, выделили 230 радиомических признаков, характеризующих стабильные и нестабильные бляшки в сонных артериях. Обученная модель эффективно различала виды бляшек,  $AUC$  при определении стабильных бляшек составила 0,92, при определении нестабильных бляшек – 0,96.

Внедрение радиомики в инструментальную диагностику воспаления стенки аорты и ее ветвей позволит усовершенствовать дифференциальную диагностику, эффективно обрабатывать большое количество данных и автоматизировать клиническое применение методов визуализации [96].

### Радиомика молочной железы

Радиомика нашла применение в диагностике заболеваний молочных желез (МЖ), прежде всего как способ эффективной диагностики злокачественных новообразований. Актуальность этой области для ревматологии обусловлена преобладанием в популяции больных РЗ женщин и риском развития новообразований на фоне лечения

цитостатиками и генно-инженерными биологическими препаратами.

Анализ БМИ УЗИ МЖ может быть использован для дифференциальной диагностики злокачественных образований, определения стадии рака, предсказания эффективности неоадьювантной терапии [97]. В ретроспективном исследовании, включившем 1000 пациенток с узлами в МЖ (у 50% – злокачественными), модель, включившая 8 признаков по данным УЗИ, показала высокую эффективность ( $AUC=0,979$  и  $AUC=0,977$  на обучающей и тестовой выборках соответственно;  $p=0,0029$ ) [98]. Предсказательные модели параметров экспрессии протоковой карциномы *in situ* показали следующие значения  $AUC$  для обучающей/тестовой выборки: ER – 0,94/0,84; PR – 0,90/0,78; HER2 – 0,94/0,74; Ki67 – 0,95/0,86; p16 – 0,96/0,78, p53 – 0,95/0,74 соответственно [99].

Интересные возможности открывают комбинированные радиомические модели. Так, комбинированная модель трижды негативного рака МЖ, включившая БМИ УЗИ и клинические показатели, показала большую эффективность по сравнению с моделью, основанной исключительно на радиомических признаках ( $AUC$  0,71 и 0,64 соответственно;  $p=0,004$ ) [100]. Использование для дифференциальной диагностики злокачественных новообразований МЖ мультимодального подхода с включением в радиомическую модель УЗИ, МРТ и маммографии позволило достичь  $AUC=0,947$  [101].

### Заключение

Таким образом, цифровые биомаркеры могут рассматриваться как альтернатива или дополнение к экспертным оценкам в лучевой диагностике. Внедрение когнитивных радиомических моделей в медицинскую практику должно способствовать высокой точности диагностики, превосходящей стандартные возможности с участием оператора (человека), эффективно выявлению редких заболеваний, точной оценке прогноза и персонализированному выбору лечения. Дополнительное преимущество радиомики заключается в экономической эффективности; за счет автоматизации анализа медицинских изображений происходит повышение пропускной способности, достигается компромисс между дозой облучения и качеством снимка.

К актуальным проблемам внедрения радиомики наряду с высокой сложностью обработки данных, вероятностью технических ошибок, трудоемкостью определения областей интереса для сегментации изображений и необходимостью стандартизации на всех этапах рабочего процесса относится сложность проверки моделей на нескольких площадках с использованием реальных гетерогенных наборов данных, в том числе обусловленная малой доступностью необработанных данных.

Декларированная в 2021 г. концепция метавселенной, киберпространства, включающего виртуальную реальность и дополненную реальность, способна придать медицине новые импульсы развития на основе искусственного интеллекта [102]. Метавселенная «медицинских технологий и искусственного интеллекта» MeTAI (Medical Technology and Artificial Intelligence), может быть использована для обмена необработанными данными, виртуального сравнительного сканирования, расширения научных представлений и совершенствования медицинской практики,

в первую очередь диагностики с использованием методов визуализации и лечения [103].

Одно из возможных приложений MeTAI предполагает внедрение широкого анализа необработанных данных [103]. MeTAI способна решить такую важную проблему для исследований в ревматологии, как малая доступность необработанных данных КТ или МРТ, открывая возможность увеличения числа виртуальных необработанных данных и облегчая их распространение. Благодаря использованию значительных объемов необработанных данных КТ и других методов визуализации могут открываться возможности создания точных моделей РЗ с использованием полученных алгоритмов для планирования лечения конкретных пациентов.

Дальнейшее развитие радиомики связано с совершенствованием стандартизации протоколов формирования изображений, воспроизводимости и сопоставимости между различными радиомическими исследованиями. Значительный прогресс в диагностике и лечении РЗ может быть

обеспечен интеграцией радиомики и омических технологий (мульти-омические исследования) [104] для комплексной характеристики вариантов РЗ. Новая эра, в которой MeTAI открывает широкие перспективы для прогресса в ревматологии и других областях медицины, несомненно, потребует комплексного решения новых проблем, технических, юридических и этических [103].

#### 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

- Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: The process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1234-1248. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.010
- Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):749-762. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141
- Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT texture analysis: Definitions, applications, biologic correlates, and challenges. *Radiographics*. 2017;37(5):1483-1503. doi: 10.1148/rg.2017170056
- Shiri I, Salimi Y, Pakbin M, Hajianfar G, Avval AH, Sanaat A, et al. COVID-19 prognostic modeling using CT radiomic features and machine learning algorithms: Analysis of a multi-institutional dataset of 14,339 patients. *Comput Biol Med*. 2022;145:105467. doi: 10.1016/j.compbiomed.2022.105467
- Song J, Yin Y, Wang H, Chang Z, Liu Z, Cui L. A review of original articles published in the emerging field of radiomics. *Eur J Radiol*. 2020;127:108991. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108991
- Verma V, Simone CB 2nd, Krishnan S, Lin SH, Yang J, Hahn SM. The rise of radiomics and implications for oncologic management. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(7). doi: 10.1093/jnci/djx055
- Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: Opportunities and challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303-1322. doi: 10.7150/thno.30309
- Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Comp Graphics Image Process*. 1975;4(2):172-179. doi: 10.1016/S0146-664X(75)80008-6
- Kaizer H. A quantification of textures on aerial photographs. *Tech Note. Boston University Research Lab*. 1955;121:69484.
- Hall EL, Kruger RP, Dwyer SJ, Hall DL, McLaren RW, Lodwick GS. A survey of preprocessing and feature extraction techniques for radiographic images. *IEEE Transact Comp*. 1971;C-20(9):1032-1044. doi: 10.1109/T-C.1971.223399
- Shur JD, Doran SJ, Kumar S, Ap Dafydd D, Downey K, O'Connor JPB, et al. Radiomics in oncology: A practical guide. *Radiographics*. 2021;41(6):1717-1732. doi: 10.1148/rg.2021210037
- Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441-446. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
- Yang B, Guo L, Lu G, Shan W, Duan L, Duan S. Radiomic signature: A non-invasive biomarker for discriminating invasive and non-invasive cases of lung adenocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:7825-7834. doi: 10.2147/CMAR.S217887
- Литвин АА, Буркин ДА, Кропинов АА, Парамзин ФН. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2021;13(2):97-106. [Litvin AA, Burkin DA, Kropinov AA, Paramzin FN. Radiomics and digital image texture analysis in oncology (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2021;13(2):97-106. (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2021.13.2.11
- Ye L, Miao S, Xiao Q, Liu Y, Tang H, Li B, et al. A predictive clinical-radiomics nomogram for diagnosing of axial spondyloarthritis using MRI and clinical risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1440-1447. doi: 10.1093/rheumatology/keab542
- Shi Z, Yang Z, Su D, Cheng J, Shi Z, Wang M, et al. Prediction of the activity of early ankylosing spondylitis using radiomics texture analysis on short tau inversion recovery (STIR). *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(7):1427-1434. doi: 10.55563/clinexprheumatol/99pc16
- Jiang T, Lau SH, Zhang J, Chan LC, Wang W, Chan PK, et al. Radiomics signature of osteoarthritis: Current status and perspective. *J Orthop Translat*. 2024;45:100-106. doi: 10.1016/j.jot.2023.10.003
- Davey MS, Davey MG, Kenny P, Gheiti AJC. The use of radiomic analysis of magnetic resonance imaging findings in predicting features of early osteoarthritis of the knee – A systematic review and meta-analysis. *Irish J Med Sci*. 2024;193(5):2525-2530. doi: 10.1007/s11845-024-03714-5
- Zhang L, Chen Z, Feng L, Guo L, Liu D, Hai J, et al. Preliminary study on the application of renal ultrasonography radiomics in the classification of glomerulopathy. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):115. doi: 10.1186/s12880-021-00647-8
- Qin X, Xia L, Zhu C, Hu X, Xiao W, Xie X, et al. Noninvasive evaluation of lupus nephritis activity using a radiomics machine learning model based on ultrasound. *J Inflamm Res*. 2023;16:433-441. doi: 10.2147/JIR.S398399
- Choi YH, Kim JE, Lee RW, Kim B, Shin HC, Choe M, et al. Histopathological correlations of CT-based radiomics imaging biomarkers in native kidney biopsy. *BMC Med Imaging*. 2024;24(1):256. doi: 10.1186/s12880-024-01434-x
- Venerito V, Manfredi A, Lopalco G, Lavista M, Cassone G, Scardapane A, et al. Radiomics to predict the mortality of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A proof-of-concept study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:1069486. doi: 10.3389/fmed.2022.1069486
- 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
24. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, Smith R, Jones RB, Nakagomi D, et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: The influence of ANCA subtype. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1458-1467. doi: 10.3899/jrheum.161224
  25. Акулкина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Янакаева АШ, Буланов НМ, Новиков ПИ, и др. АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(4):76-82. [Akulkina LA, Brovko MU, Sholomova VI, Yanakaeva AJ, Bulanov NM, Novikov PI, et al. Diagnosis and treatment of ANCA-associated interstitial lung disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(4):76-82 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-76-82
  26. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):19-28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288
  27. Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):33-46. [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):33-46 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587533-46
  28. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *arXiv*. 2015;1505.04597 doi: 10.1007/978-3-319-24574-4\_28
  29. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: An emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imag*. 2012;3(6):573-589. doi: 10.1007/s13244-012-0196-6
  30. O'Brien H, Williams MC, Rajani R, Niederer S. Radiomics and machine learning for detecting scar tissue on CT delayed enhancement imaging. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:847825. doi: 10.3389/fcvm.2022.847825
  31. Shi L, Sheng M, Wei Z, Liu L, Zhao J. CT-based radiomics predicts the malignancy of pulmonary nodules: A systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2023;30(12):3064-3075. doi: 10.1016/j.acra.2023.05.026
  32. Shang H, Li J, Jiao T, Fang C, Li K, Yin D, et al. Differentiation of lung metastases originated from different primary tumors using radiomics features based on CT imaging. *Acad Radiol*. 2023;30(1):40-46. doi: 10.1016/j.acra.2022.04.008
  33. Qi J, Deng Z, Sun G, Qian S, Liu L, Xu B. One-step algorithm for fast-track localization and multi-category classification of histological subtypes in lung cancer. *Eur J Radiol*. 2022;154:110443. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110443
  34. Lovinousse P, Ferreira M, Withofs N, Jadoul A, Derwael C, Frix AN, et al. Distinction of lymphoma from sarcoidosis on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: Evaluation of radiomics-feature-guided machine learning versus human reader performance. *J Nucl Med*. 2022;63(12):1933-1940. doi: 10.2967/jnumed.121.263598
  35. Li T, Gan T, Wang J, Long Y, Zhang K, Liao M. Application of CT radiomics in brain metastasis of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Imaging*. 2024;114:110275. doi: 10.1016/j.clinimag.2024.110275
  36. Li Y, Lyu B, Wang R, Peng Y, Ran H, Zhou B, et al. Machine learning-based radiomics to distinguish pulmonary nodules between lung adenocarcinoma and tuberculosis. *Thorax Cancer*. 2024;15(6):466-476. doi: 10.1111/1759-7714.15216
  37. Dong Q, Wen Q, Li N, Tong J, Li Z, Bao X, et al. Radiomics combined with clinical features in distinguishing non-calcifying tuberculosis granuloma and lung adenocarcinoma in small pulmonary nodules. *PeerJ*. 2022;10:e14127. doi: 10.7717/peerj.14127
  38. Feng B, Chen X, Chen Y, Lu S, Liu K, Li K, et al. Solitary solid pulmonary nodules: A CT-based deep learning nomogram helps differentiate tuberculosis granulomas from lung adenocarcinomas. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6497-6507. doi: 10.1007/s00330-020-07024-z
  39. Cui EN, Yu T, Shang SJ, Wang XY, Jin YL, Dong Y, et al. Radiomics model for distinguishing tuberculosis and lung cancer on computed tomography scans. *World J Clin Cases*. 2020;8(21):5203-5212. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5203
  40. Zhao W, Xiong Z, Jiang Y, Wang K, Zhao M, Lu X, et al. Radiomics based on enhanced CT for differentiating between pulmonary tuberculosis and pulmonary adenocarcinoma presenting as solid nodules or masses. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(7):3395-3408. doi: 10.1007/s00432-022-04256-y
  41. Yao W, Liao Y, Li X, Zhang F, Zhang H, Hu B, et al. Noninvasive method for predicting the expression of Ki67 and prognosis in non-small-cell lung cancer patients: Radiomics. *J Healthc Eng*. 2022;2022:7761589. doi: 10.1155/2022/7761589
  42. Felfli M, Liu Y, Zerka F, Voyton C, Thinnas A, Jacques S, et al. Systematic review, meta-analysis and radiomics quality score assessment of CT radiomics-based models predicting tumor EGFR mutation status in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11433. doi: 10.3390/ijms241411433
  43. Chen M, Copley SJ, Viola P, Lu H, Aboagye EO. Radiomics and artificial intelligence for precision medicine in lung cancer treatment. *Semin Cancer Biol*. 2023;93:97-113. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.05.004
  44. Hao P, Deng BY, Huang CT, Xu J, Zhou F, Liu ZX, et al. Predicting anaplastic lymphoma kinase rearrangement status in patients with non-small cell lung cancer using a machine learning algorithm that combines clinical features and CT images. *Front Oncol*. 2022;12:994285. doi: 10.3389/fonc.2022.994285
  45. Shao J, Ma J, Zhang S, Li J, Dai H, Liang S, et al. Radiogenomic system for non-invasive identification of multiple actionable mutations and PD-L1 expression in non-small cell lung cancer based on CT images. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4823. doi: 10.3390/cancers14194823
  46. Zhu ZC, Chen MJ, Song L, Wang JH, Hu G, Han W, et al. [CT-based weighted radiomic score predicts tumor response to immunotherapy in non-small cell lung cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2023;45(5):794-802 (In Chinese). doi: 10.3881/j.jissn.1000-503X.15705
  47. Chang R, Qi S, Zuo Y, Yue Y, Zhang X, Guan Y, et al. Predicting chemotherapy response in non-small-cell lung cancer via computed tomography radiomic features: Peritumoral, intratumoral, or combined? *Front Oncol*. 2022;12:915835. doi: 10.3389/fonc.2022.915835
  48. Luo T, Yan M, Zhou M, Dekker A, Appelt AL, Ji Y, et al. Improved prognostication of overall survival after radiotherapy in lung cancer patients by an interpretable machine learning model integrating lung and tumor radiomics and clinical parameters. *Radiol Med*. 2024 Nov 14. doi: 10.1007/s11547-024-01919-3
  49. Schniering J, Maciukiewicz M, Gabrys HS, Brunner M, Blüthgen C, Meier C, et al. Computed tomography-based radiomics decodes prognostic and molecular differences in interstitial lung disease related to systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2004503. doi: 10.1183/13993003.04503-2020
  50. Martini K, Baessler B, Bogowicz M, Blüthgen C, Mannil M, Tanadini-Lang S, et al. Applicability of radiomics in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: Proof of concept. *Eur Radiol*. 2021;31(4):1987-1998. doi: 10.1007/s00330-020-07293-8
  51. Haga A, Iwasawa T, Misumi T, Okudela K, Oda T, Kitamura H, et al. Correlation of CT-based radiomics analysis with pathological cellular infiltration in fibrosing interstitial lung diseases. *Jpn J Radiol*. 2024;42(10):1157-1167. doi: 10.1007/s11604-024-01607-2

52. Feng DY, Zhou YQ, Xing YF, Li CF, Lv Q, Dong J, et al. Selection of glucocorticoid-sensitive patients in interstitial lung disease secondary to connective tissue diseases population by radiomics. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1975-1986. doi: 10.2147/TCRM.S181043
53. Chen J, Meng T, Xu J, Ooi JD, Eggenhuizen PJ, Liu W, et al. Development of a radiomics nomogram to predict the treatment resistance of Chinese MPO-AAV patients with lung involvement: A two-center study. *Front Immunol.* 2023;14:1084299. doi: 10.3389/fimmu.2023.1084299
54. Falde S, Specks U, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Cartin-Ceba R, Peikert T. Predicting disease relapse in ANCA associated vasculitis with radiomics. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209:A4502. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1\_MeetingAbstracts.A4502
55. Renaud A, Pautre R, Morla O, Achille A, Durant C, Espitia O, et al. Thoracic lymphadenopathies in diffuse systemic sclerosis: An observational study on 48 patients using computed tomography. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):44. doi: 10.1186/s12890-022-01837-y
56. Rotondo C, Urso L, Praino E, Cacciapaglia F, Corrado A, Cantatore FP, et al. Thoracic lymphadenopathy as possible predictor of the onset of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients without lung involvement at baseline visit: A retrospective analysis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2020;5(3):210-218. doi: 10.1177/2397198320923545
57. Sgalla G, Larici AR, Golfi N, Calvello M, Farchione A, Del Ciello A, et al. Mediastinal lymph node enlargement in idiopathic pulmonary fibrosis: Relationships with disease progression and pulmonary function trends. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):249. doi: 10.1186/s12890-020-01289-2
58. Venerito V, Manfredi A, Lopalco G, Lavista M, Cassone G, Scarpapane A, et al. Radiomics to predict the mortality of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A proof-of-concept study. *Front Med (Lausanne).* 2023;9:1069486. doi: 10.3389/fmed.2022.1069486
59. Han N, Guo Z, Zhu D, Zhang Y, Qin Y, Li G, et al. A nomogram model combining computed tomography-based radiomics and Krebs von den Lungen-6 for identifying low-risk rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Front Immunol.* 2024;15:1417156. doi: 10.3389/fimmu.2024.1417156
60. He W, Cui B, Chu Z, Chen X, Liu J, Pang X, et al. Radiomics based on HRCT can predict RP-ILD and mortality in anti-MDA5+ dermatomyositis patients: A multi-center retrospective study. *Respir Res.* 2024;25(1):252. doi: 10.1186/s12931-024-02843-w
61. Li Y, Deng W, Zhou Y, Luo Y, Wu Y, Wen J, et al. A nomogram based on clinical factors and CT radiomics for predicting anti-MDA5+ DM complicated by RP-ILD. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(3):809-816. doi: 10.1093/rheumatology/kead263
62. Ryan SM, Fingerlin TE, Mroz M, Barkes B, Hamzeh N, Maier LA, et al. Radiomic measures from chest high-resolution computed tomography associated with lung function in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900371. doi: 10.1183/13993003.00371-2019
63. Węclawek M, Ziora D, Jastrzębski D. Imaging methods for pulmonary sarcoidosis. *Adv Respir Med.* 2020;88(1):18-27. doi: 10.5603/ARM.2020.0074
64. Shaikh F, Abtin FG, Lau R, Saggari R, Belperio JA, Lynch JP 3rd. Radiographic and histopathologic features in sarcoidosis: A pictorial display. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(5):758-784. doi: 10.1055/s-0040-1712534
65. Osborne MT, Hulten EA, Murthy VL, Skali H, Taqueti VR, Dorbala S, et al. Patient preparation for cardiac fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of inflammation. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(1):86-99. doi: 10.1007/s12350-016-0502-7
66. Mushari NA, Sultani G, Duff L, Trivieri MG, Fayad ZA, Robson P, et al. An assessment of PET and CMR radiomic features for the detection of cardiac sarcoidosis. *Front Nucl Med.* 2024;4:1324698. doi: 10.3389/fnume.2024.1324698
67. Antonopoulos AS, Boutsikou M, Simantiris S, Angelopoulos A, Lazaros G, Panagiotopoulos I, et al. Machine learning of native T1 mapping radiomics for classification of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes. *Sci Rep.* 2021;11(1):23596. doi: 10.1038/s41598-021-02971-z
68. Chen Q, Li H, Xie W, Abudukeremu A, Wen K, Liu W, et al. Lipid-related radiomics of low-echo carotid plaques is associated with diabetic stroke and non-diabetic coronary heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2025;41(1):123-136. doi: 10.1007/s10554-024-03296-4
69. Imamura H, Sekiguchi Y, Iwashita T, Dohgohori H, Mochizuki K, Aizawa K, et al. Painless acute aortic dissection. Diagnostic, prognostic and clinical implications. *Circ J.* 2011;75(1):59-66. doi: 10.1253/circj.cj-10-0183
70. Boileau A, Lindsay M, Michel JB, Devaux Y. Epigenetics in ascending thoracic aortic aneurysm and dissection. *AORTA.* 2018;06(01):1-12. doi: 10.1055/s-0038-1639610
71. Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *The Lancet.* 2015;385(9970):800-811. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61005-9
72. Zhou Z, Yang J, Wang S, Li W, Xie L, Li Y, et al. The diagnostic value of a non-contrast computed tomography scan-based radiomics model for acute aortic dissection. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(22):e26212. doi: 10.1097/MD.00000000000026212
73. Guo Y, Chen X, Lin X, Chen L, Shu J, Pang P, et al. Non-contrast CT-based radiomic signature for screening thoracic aortic dissections: A multicenter study. *Eur Radiol.* 2021;31(9):7067-7076. doi: 10.1007/s00330-021-07768-2
74. Liang L, Liu M, Martin C, Elefteriades JA, Sun W. A machine learning approach to investigate the relationship between shape features and numerically predicted risk of ascending aortic aneurysm. *Biomech Model Mechanobiol.* 2017;16(5):1519-1533. doi: 10.1007/s10237-017-0903-9
75. Rezaeitalshmahalleh M, Lyu Z, Mu N, Zhang X, Rasmussen TE, McBane RD 2nd, et al. Characterization of small abdominal aortic aneurysms' growth status using spatial pattern analysis of aneurysmal hemodynamics. *Sci Rep.* 2023;13(1):13832. doi: 10.1038/s41598-023-40139-z
76. Rezaeitalshmahalleh M, Mu N, Lyu Z, Zhou W, Zhang X, Rasmussen TE, et al. Radiomic-based textural analysis of intraluminal thrombus in aortic abdominal aneurysms: A demonstration of automated workflow. *J Cardiovasc Transl Res.* 2023;16(5):1123-1134. doi: 10.1007/s12265-023-10404-7
77. Wang Y, Liu F, Wu S, Sun K, Gu H, Wang X. CTA-based radiomics and area change rate predict infrarenal abdominal aortic aneurysms patients events: A multicenter study. *Acad Radiol.* 2024;31(8):3165-3176. doi: 10.1016/j.acra.2024.01.017
78. Ma Z, Jin L, Zhang L, Yang Y, Tang Y, Gao P, et al. Diagnosis of acute aortic syndromes on non-contrast CT images with radiomics-based machine learning. *Biology (Basel).* 2023;12(3):337. doi: 10.3390/biology12030337
79. Salmasi MY, Al-Saadi N, Hartley P, Jarral OA, Raja S, Hussein M, et al. The risk of misdiagnosis in acute thoracic aortic dissection: A review of current guidelines. *Heart.* 2020;106(12):885-891. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316322
80. Huellebrand M, Jarmatz L, Manini C, Laube A, Ivantsits M, Schulz-Menger J, et al. Radiomics-based aortic flow profile characterization with 4D phase-contrast MRI. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1102502. doi: 10.3389/fcvm.2023.1102502
81. Aghayev A, Weber B, Lins de Carvalho T, Glaudemans AWJM, Nienhuis PH, van der Geest KSM, et al. Multimodality imaging to assess diagnosis and evaluate complications of large vessel arteritis. *J Nucl Cardiol.* 2024;37:101864. doi: 10.1016/j.nuclcard.2024.101864
82. Duff L, Scarsbrook AF, Mackie SL, Frood R, Bailey M, Morgan AW, et al. A methodological framework for AI-assisted diagnosis of active aortitis using radiomic analysis of FDG PET-CT images: Initial analysis. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(6):3315-3331. doi: 10.1007/s12350-022-02927-4
83. Duff LM, Scarsbrook AF, Ravikumar N, Frood R, van Praagh GD, Mackie SL, et al. An automated method for artificial intelligence assisted diagnosis of active aortitis using radiomic analysis of FDG PET-CT images. *Biomolecules.* 2023;13(2):343. doi: 10.3390/biom13020343

84. Badesha AS, Frood R, Bailey MA, Coughlin PM, Scarsbrook AF. A scoping review of machine-learning derived radiomic analysis of CT and PET imaging to investigate atherosclerotic cardiovascular disease. *Tomography*. 2024;10(9):1455-1487. doi: 10.3390/tomography10090108
85. Zaccagna F, Ganeshan B, Arca M, Rengo M, Napoli A, Rundo L, et al. CT texture-based radiomics analysis of carotid arteries identifies vulnerable patients: A preliminary outcome study. *Neuroradiology*. 2021;63(7):1043-1052. doi: 10.1007/s00234-020-02628-0
86. Le EPV, Wong MYZ, Rundo L, Tarkin JM, Evans NR, Weir-McCall JR, et al. Using machine learning to predict carotid artery symptoms from CT angiography: A radiomics and deep learning approach. *Eur J Radiol Open*. 2024;13:100594. doi: 10.1016/j.ejro.2024.100594
87. Liu M, Chang N, Zhang S, Du Y, Zhang X, Ren W, et al. Identification of vulnerable carotid plaque with CT-based radiomics nomogram. *Clin Radiol*. 2023;78(11):e856-e863. doi: 10.1016/j.crad.2023.07.018
88. Dong Z, Zhou C, Li H, Shi J, Liu J, Liu Q, et al. Radiomics versus conventional assessment to identify symptomatic participants at carotid computed tomography angiography. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(5):647-654. doi: 10.1159/000522058
89. Zhang R, Zhang Q, Ji A, Lv P, Zhang J, Fu C, et al. Identification of high-risk carotid plaque with MRI-based radiomics and machine learning. *Eur Radiol*. 2021;31(5):3116-3126. doi: 10.1007/s00330-020-07361-z
90. Xia H, Yuan L, Zhao W, Zhang C, Zhao L, Hou J, et al. Predicting transient ischemic attack risk in patients with mild carotid stenosis using machine learning and CT radiomics. *Front Neurol*. 2023;14:1105616. doi: 10.3389/fneur.2023.1105616
91. Chen C, Tang W, Chen Y, Xu W, Yu N, Liu C, et al. Computed tomography angiography-based radiomics model to identify high-risk carotid plaques. *Quant Imaging Med Surg*. 2023;13(9):6089-6104. doi: 10.21037/qims-23-158
92. Nie JY, Chen WX, Zhu Z, Zhang MY, Zheng YJ, Wu QD. Initial experience with radiomics of carotid perivascular adipose tissue in identifying symptomatic plaque. *Front Neurol*. 2024;15:1340202. doi: 10.3389/fneur.2024.1340202
93. Shan D, Wang S, Wang J, Lu J, Ren J, Chen J, et al. Computed tomography angiography-based radiomics model for predicting carotid atherosclerotic plaque vulnerability. *Front Neurol*. 2023;14:1151326. doi: 10.3389/fneur.2023.1151326
94. Kafouris PP, Koutagiari IP, Georgakopoulos AT, Spyrou GM, Visvikis D, Anagnostopoulos CD. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based textural features for prediction of event prone carotid atherosclerotic plaques. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(5):1861-1871. doi: 10.1007/s12350-019-01943-1
95. Cilla S, Macchia G, Lenkovic J, Tran EH, Pierro A, Petrella L, et al. CT angiography-based radiomics as a tool for carotid plaque characterization: A pilot study. *Radiol Med*. 2022;127(7):743-753. doi: 10.1007/s11547-022-01505-5
96. Van der Geest KSM, Gheysens O, Gormsen LC, Glaudemans AWJM, Tsoumpas C, Brouwer E, et al. Advances in PET imaging of large vessel vasculitis: An update and future trends. *Semin Nucl Med*. 2024;54(5):753-760. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2024.03.001
97. Gu J, Jiang T. Ultrasound radiomics in personalized breast management: Current status and future prospects. *Front Oncol*. 2022;12:963612. doi: 10.3389/fonc.2022.963612
98. Shi S, An X, Li Y. Ultrasound radiomics-based logistic regression model to differentiate between benign and malignant breast nodules. *J Ultrasound Med*. 2023;42(4):869-879. doi: 10.1002/jum.16078
99. Wu L, Zhao Y, Lin P, Qin H, Liu Y, Wan D, et al. Preoperative ultrasound radiomics analysis for expression of multiple molecular biomarkers in mass type of breast ductal carcinoma *in situ*. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):84. doi: 10.1186/s12880-021-00610-7
100. Cai L, Sidey-Gibbons C, Nees J, Riedel F, Schaeffgen B, Togawa R, et al. Ultrasound radiomics features to identify patients with triple-negative breast cancer: A retrospective, single-center study. *J Ultrasound Med*. 2024;43(3):467-478. doi: 10.1002/jum.16377
101. Lu G, Tian R, Yang W, Liu R, Liu D, Xiang Z, et al. Deep learning radiomics based on multimodal imaging for distinguishing benign and malignant breast tumours. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1402967. doi: 10.3389/fmed.2024.1402967
102. Liebowitz JE. The metaverse: A new frontier for rheumatology. *Rheumatology*. 2024;63(2):267-268. doi: 10.1093/rheumatology/kead534
103. Wang G, Badal A, Jia X, Maltz JS, Mueller K, Myers KJ, et al. Development of metaverse for intelligent healthcare. *Nat Mach Intell*. 2022;4(11):922-929. doi: 10.1038/s42256-022-00549-6
104. Zanfardino M, Franzese M, Pane K, Cavaliere C, Monti S, Esposito G, et al. Bringing radiomics into a multi-omics framework for a comprehensive genotype-phenotype characterization of oncological diseases. *J Transl Med*. 2019;17(1):337. doi: 10.1186/s12967-019-2073-2

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>  
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>  
 Алексеев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5892-2902>  
 Щепихин Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-0904>  
 Филиппович Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9419-2282>  
 Кружалов А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0004-2334>  
 Филиппович А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8291-2411>  
 Кульбак В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-4012>  
 Аргунова Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6219-2370>  
 Праздничных Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2750-2764>  
 Шахнович П.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6872-5310>  
 Обидин М.П. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7076-6169>  
 Краснова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>  
 Владимировна Н.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-3748>

# Галектины, антитела к ним и галектин-3-связывающий белок при системной красной волчанке

Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

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:

Кондратьева Любовь Валерьевна,  
kondratyeva.liubov  
@yandex.ru

## Contacts:

Liubov Kondratyeva,  
kondratyeva.liubov  
@yandex.ru

Поступила: 11.09.2024

Принята 27.12.2024

При системной красной волчанке (СКВ) изучение галектинов связано с поиском новых биомаркеров активности, клинических проявлений, исходов заболевания. В представленном обзоре литературы обобщены сведения по наиболее хорошо известным галектинам-1, -3, -9, а также по антителам к галектинам и галектин-3-связывающему белку, полученные при культуральных исследованиях, на моделях волчанки у животных и у пациентов с СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, биомаркеры, галектин-1, галектин-3, галектин-9, антитела к галектину-3, галектин-3-связывающий белок

**Для цитирования:** Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Галектины, антитела к ним и галектин-3-связывающий белок при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):37–45.

## GALECTINS, ANTIBODIES TO THEM AND GALECTIN-3 BINDING PROTEIN IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova, Evgeny L. Nasonov

The study of galectins is provoked by the search for new biomarkers of activity, clinical manifestations, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus (SLE). The presented literature review summarizes the data on the most well-known galectins-1, -3, -9, as well as antibodies to galectins and galectin-3-binding protein, obtained in culture studies, in animal models of lupus and in patients with SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, biomarkers, galectin-1, galectin-3, galectin-9, antibodies to galectin-3, galectin-3-binding protein

**For citation:** Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Galectins, antibodies to them and galectin-3 binding protein in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):37–45 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-37-45

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител (АТ) к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. Центральным механизмом патогенеза СКВ выступает нарушение толерантности к аутоантигенам, обусловленное патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета. Однако многообразие патогенетических путей, формирующих преимущественно «провоспалительный», «лимфоидный» и «интерфероновый» паттерны, и широкий спектр клинических проявлений при СКВ затрудняют диагностику, оценку активности заболевания и отдаленного прогноза, а также персонализированный выбор наиболее эффективной терапии [1–3]. Для решения указанных проблем постоянно проводится поиск новых биомаркеров, которые могли бы дать дополнительную информацию по сравнению с уже хорошо известными – антинуклеарными АТ и компонентами системы комплемента [4]. Среди таких «новых биомаркеров» в последнее десятилетие активно обсуждаются галектины (Гал).

Галектины – семейство белков из группы лектинов, которые избирательно связывают β-галактозу в гликопротеинах и гликолипидах, выполняющих роль рецепторов на поверхности клеток. Гал регулируют трансмембранную передачу сигналов, межклеточные контакты и адгезию различных патогенов, то есть процессы, которые играют значимую роль в защите от инфекций и онкогенезе. Кроме того, углевод-зависимые и углевод-независимые взаимодействия Гал с цитозольными или ядерными мишенями вносят определенный вклад в сплайсинг матричной рибонуклеиновой кислоты и экспрессию генов [5–7].

Гал способны влиять на поляризацию макрофагов, фагоцитоз и активацию инфламасом, регулировать дифференцировку, выживание и эффекторные функции В- и Т-лимфоцитов [7–9], а следовательно, непосредственно участвовать в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в том числе СКВ.

У млекопитающих встречаются несколько типов Гал; у людей в настоящее время наиболее хорошо изучены только три – Гал-1, -3 и -9. Гал-1 является гомодимером, то есть состоит из двух идентичных субъединиц, содержащих одинаковые домены распознавания углеводов. Гал-9 представляет собой тандем

2 субъединиц с различными доменами. Гал-3, единственный во всем семействе, имеет уникальную химерную структуру молекулы, включающую, помимо стандартного домена распознавания углеводов, также N-концевой участок, отвечающий за образование мультимерных поливалентных форм. Предполагают, что такие формы, соединяя клетки и вещества внеклеточного матрикса между собой, могут образовывать адгезивные сети [5, 7]. У пациентов с СКВ сывороточные уровни всех трех этих Гал повышены [10–22].

С другой стороны, обнаружено нарушение связывания лектинов, в том числе Гал-1 и Гал-3, с поверхностью мононуклеаров больных СКВ [23], по-видимому, из-за посттрансляционной модификации мембранных рецепторов и самих Гал, а также из-за нейтрализации последних АТ и другими факторами, например, Гал-3-связывающим белком (Гал-3СБ). Так, при СКВ продемонстрировано избыточное терминальное сиалирование поверхностных молекул Т-лимфоцитов, что делало их устойчивыми к иммунорегуляторным эффектам Гал-1 [24]. Кроме того, циркулирующий Гал-1 у пациентов с СКВ окислялся и не распознавался рецепторами нейтрофилов, в результате повышалось содержание активных форм кислорода в их цитоплазме, усиливались апоптоз и нетоз [25].

Поскольку Гал представляют собой достаточно крупные молекулы, к ним могут образовываться АТ. Получены косвенные доказательства того, что взаимодействие Гал-3 с АТ способно вызывать образование иммунных комплексов и воспаление в местах их отложения [26–28].

Наконец, показано увеличение в сыворотке крови больных СКВ концентрации Гал-3СБ – широко экспрессируемого в различных тканях опсонина [15, 29]. Большое количество Гал-3СБ при СКВ содержали субклеточные микрочастицы (микровезикулы), которые образовались из погибших клеток, но по непонятным причинам не элиминировались из организма и стали дополнительным источником аутоантигенов [30, 31].

Эти данные послужили причиной интереса ревматологов к изучению Гал, АТ к ним и Гал-3СБ, их участия в патогенезе СКВ и взаимосвязи с активностью, клиническими проявлениями, исходами заболевания. В представленном обзоре литературы обобщены сведения по указанной теме, полученные при культуральных исследованиях, на моделях волчанки у животных и у пациентов с СКВ.

### Галектин-1

В исследовании на модели волчанки у мышей линии NZB × NZW введение рекомбинантного Гал-1 снижало активацию Т-лимфоцитов и параллельно приводило к росту среди них доли периферических Т-регуляторных клеток, уменьшало циркуляцию IgG АТ к двуспиральной ДНК (а-дсДНК), протеинурию, увеличивало общую выживаемость животных [32].

Однако у пациентов с СКВ уровень Гал-1 в сыворотке оказался повышенным по сравнению со здоровым контролем, хотя и не коррелировал с активностью, отдельными клиническими или лабораторными признаками заболевания, проводимой терапией глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами [10].

Нарастание концентрации Гал-1 в моче наблюдалось у пациентов со всеми морфологическими классами волчаночного нефрита (ВН) и оказалось более выраженным при III и IV, чем при V классе ВН. Гал-1 в моче был одним из биомаркеров, которые коррелировали с гистологическим

индексом активности пролиферативного ВН. Кроме того, снижение его концентрации через 3 мес. после начала лечения более достоверно предсказывало отдаленный почечный ответ при III, IV, V классах ВН, чем изменение уровня суточной протеинурии [33].

### Галектин-3

Изучение Гал-3 у животных и в культурах клеток не позволило уточнить его роль при СКВ. У молодых мышей, нокаутированных по гену Гал-3, развивалась менее тяжелая пристан-индуцированная волчанка, чем у тех, у кого выработка Гал-3 была сохранена, а их нейтрофилы были менее подвержены нетозу при обработке липополисахаридом [26]. Нетоз – это гибель нейтрофилов с формированием «сетевых» структур, получивших название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (NETs, neutrophil extracellular traps). Предполагаемые механизмы участия NETs в патогенезе СКВ включают активацию макрофагов, плазматитоидных дендритных и эндотелиальных клеток, В-клеток, комплемента и, как следствие, усиление синтеза интерферона (ИФН) α, провоспалительных цитокинов, ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации, но главное – нуклеиновые кислоты и гистоны, содержащиеся в NETs, служат аутоантигенами [34]. Гал-3, по-видимому, может индуцировать нетоз и в то же время быть еще одним самостоятельным аутоантигеном, представленным в NETs [26].

Иммунизация мышей дикого типа C57BL/6 путем инъекционного введения Гал-3 в подушечку лапы приводила к повышению у них титров антинуклеарных АТ, в том числе а-дсДНК, а в дальнейшем – к появлению мезангиального пролиферативного гломерулонефрита и очаговой воспалительной инфильтрации вокруг бронхиол и кровеносных сосудов легких [27]. Но в другом исследовании, наоборот, у генетически лишенных Гал-3 мышей в позднем возрасте нарастала концентрация иммуноглобулинов и ИФН-γ в сыворотке, что сопровождалось формированием клинических проявлений, напоминающих СКВ, с поражением почек и формированием антинуклеарных АТ [35].

Нарушение в системе ИФН типа I является важным компонентом патогенеза СКВ. Анализ экспрессии генного автографа ИФН типа I (IFNGS, type I interferon (IFN) gene signature) в различных клеточных популяциях и тканях у пациентов с ИВРЗ имеет принципиальное значение для персонализации терапии и выбора препаратов, специфически ингибирующих синтез или активность ИФН. Однако это дорогостоящий и трудоемкий процесс, поэтому ведется поиск новых биомаркеров, более доступных для клинической практики, чем определение IFNGS [36]. Экспериментально доказано, что ИФН-α способен стимулировать синтез Гал-3, по крайней мере *in vitro* в культуре стволовых клеток жировой ткани, полученных от больных СКВ [37]. Однако количество Гал-3, выделенного этими клетками в супернатант, как исходно, так и после стимуляции, оказалось ниже, чем у здоровых доноров. С другой стороны, выявлена более выраженная экспрессия Гал-3 в культуре мононуклеаров периферической крови пациентов с СКВ по сравнению с таковой у людей без ИВРЗ, причем его выработка напрямую зависела от активности заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и была выше при наличии ВН [26].

Е.Н. Kang и соавт [11] с помощью иммуногистохимического метода обнаружили Гал-3 в клубочках почек в 81,8%

случаев ВН, тогда как в 5 контрольных образцах, полученных от больных с карциномой почки, он полностью отсутствовал. Локальный синтез Гал-3 при ВН коррелировал с гистологическим индексом активности в целом и его отдельными составляющими (гиперклеточностью, наличием клеточных полулуний, фибриноидных некрозов, гиалиновых тромбов, феномена «проволочной петли», лейкоцитарной инфильтрации), а также с уровнем а-дсДНК, С3 и С4 компонентов комплемента в крови [11]. В то же время в эпидермисе при СКВ, системной склеродермии (ССД) и дерматомиозите (ДМ) содержание Гал-3 меньше, чем в здоровой коже [14]. Таким образом, данные об экспрессии Гал-3 в различных тканях при СКВ остаются противоречивыми.

Результаты работ по определению уровня Гал-3 в сыворотке больных СКВ более однозначны: в большинстве случаев зафиксировано его повышение [11–16], хотя в одном исследовании различий с группой контроля выявлено не было [38]. Ряд авторов сообщили также о более высоком содержании Гал-3 при СКВ, чем при ССД или ДМ [13, 14], другие – о его сопоставимой концентрации при ИВРЗ (СКВ, ССД и ревматоидном артрите (РА)), а также изолированной кожной волчанке [12, 15]. С другой стороны, статистически значимых корреляций сывороточного уровня Гал-3 с активностью СКВ, поражением кожи, почек или с другими клиническими проявлениями заболевания в этих исследованиях не обнаружено [11, 13–15, 38], а сведения о взаимосвязи с аутоантителами (а-дсДНК) противоречивы [11, 38]. Складывается впечатление, что увеличение уровня сывороточного Гал-3 не позволяет проводить дифференциальный диагноз между заболеваниями внутри группы, отличить кожную волчанку от СКВ и уточнить активность последней.

Определение Гал-3 в моче также не помогало выделить среди пациентов с СКВ (со SLEDAI-2K $\geq$ 4) тех, у кого был ВН, и уточнить его гистологический класс [39].

При диабетической нефропатии Гал-3 в крови повышен [40], а инфильтрация гломерул клетками, позитивными по Гал-3, ассоциируется со снижением скорости клубочковой фильтрации [41]. Более того, известно, что в легких, печени и миокарде Гал-3 стимулирует миофибробласты, участвующие в процессах поствоспалительного фибрирования данных органов [42–44]. По аналогии с вышесказанным предполагали, что при ВН повышенный синтез Гал-3 в клеточных полулуниях приводит к развитию в дальнейшем нефросклероза, следовательно, Гал-3 можно считать маркером будущих необратимых повреждений у больных СКВ, в том числе хронической почечной недостаточности. Но ни один из компонентов индекса хронизации ВН при морфологическом исследовании не коррелировал с наличием Гал-3 в клубочках почек [11]. В то же время концентрация Гал-3 при СКВ являлась независимым предиктором множественного микрососудистого поражения, затрагивающего кожу, миокард, сетчатку и почки, которое в свою очередь было связано с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний по шкале QResearch Risk Estimator версии 3 (QRISK3) [16]. Возможно, Гал-3 у пациентов с СКВ будет также одним из диагностических и прогностических маркеров хронической сердечной недостаточности, что уже подтверждено в общей популяции и у пациентов с РА [45, 46].

### Галектин-9

Синтез Гал-9 клетками стимулируют различные провоспалительные медиаторы, но особое значение имеет

усиление его продукции под действием ИФН типа I [18, 19, 47]. При СКВ концентрация Гал-9 коррелирует с сывороточным уровнем ИФН- $\alpha$  и с экспрессией индуцируемых им генов (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L*, *RSAD2*, *Ly6E*, *IFITM1*, *Serping1*) [18, 19]. Показано, что Гал-9 превосходит по чувствительности и прогностической значимости некоторые традиционные суррогатные гуморальные биомаркеры IFNGS, такие как ИФН- $\gamma$ -индуцируемый белок 10 (IP-10, IFN- $\gamma$  induced protein 10) и рецептор II типа фактора некроза опухоли [18].

У мышей линии BALB/c Гал-9 необходим для развития пристан-индуцированного иммунокомплексного нефрита, артрита и образования липогранулем брюшины [48]. С другой стороны, введение Гал-9 облегчает течение спонтанной волчанки в других мышинных моделях – BXSB/MpJ, NZB/NZW F1 [49] и MRL/lpr [50].

У пациентов с СКВ по сравнению с контролем уровень Гал-9 повышен как в сыворотке [17–22], так и в мононуклеарах периферической крови [17], но не в моче [21]. Подчеркивается взаимосвязь Гал-9 с активностью СКВ [17, 18, 20–22], в том числе в детском возрасте [51]. Содержание Гал-9 также коррелирует с иммунологическими нарушениями (повышением уровня а-дсДНК, снижением концентрации С3 и С4 компонентов комплемента) [18, 20, 22]. В работе Н. Enocsson и соавт [19] не было обнаружено зависимости между индексом SLEDAI-2K и уровнем Гал-9 при одномоментном анализе, но выявлено увеличение сывороточной концентрации белка в случае обострения заболевания при динамическом наблюдении. N. Matsuoka и соавт [20] продемонстрировали снижение уровня Гал-9 у 5 пациентов с активной СКВ после успешного лечения ГК и иммуносупрессантами. В этом исследовании уровень Гал-9 в сыворотке у пациентов с активным поражением почек по индексу BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) с градациями А и В в соответствующем домене шкалы был значительно выше, чем без него (с градациями С–Е), но сходным при наличии и отсутствии гематологических нарушений или поражении нервной системы. В то же время содержание Гал-9 в ликворе у пациентов с недавно развившимися нейропсихиатрическими проявлениями СКВ оказалось выше, чем в контроле, независимо от его уровня в крови [20]. По данным Р. Mehta и соавт. [21], у больных СКВ со SLEDAI-2K $>$ 4 концентрация Гал-9 ни в сыворотке, ни в моче не позволяла судить о вовлечении в патологический процесс почек.

В настоящее время Гал-9 рассматривают как маркер активности не только при СКВ, но и при других ИВРЗ: синдроме Шегрена (СШ) [50, 52], РА [53, 54], ювенильном ДМ [55]. Сывороточный уровень Гал-9 увеличен также при аутоиммунном гепатите [56], первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме (АФС) [18]. Однако сочетание с АФС существенно не влияло на уровень Гал-9 у больных СКВ [19]. Интересно, что при фенотипе СКВ с АФС, в отличие от других вариантов заболевания, сведения о значимости стимуляции ИФН для экспрессии Гал-9 остаются противоречивыми [18, 19].

Как и для Гал-3, взаимосвязь Гал-9 с необратимыми изменениями органов при СКВ пока убедительно не доказана, хотя в одной работе содержание маркера в сыворотке оказалось выше, если суммарный индекс повреждения насчитывал хотя бы 1 балл [20].

Данные по исследованиям уровня биомаркеров Гал-1, Гал-3 и Гал-9 в сыворотке крови, моче и ликворе у пациентов с СКВ суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Галектины-1, -3, -9 при системной красной волчанке

Биомаркеры	Автор, год	Число пациентов, диагноз	Материал исследования	Уровень биомаркера	Корреляции биомаркера
Галектин-1	Montiel J.L. et al., 2010 [10]	55 – СКВ 71 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Нет корреляции с активностью СКВ или клиническими проявлениями
	Fava A. et al., 2024 [33]	225 – ВН (573 образца мочи)	моча	III, IV > V > I, II классы ВН	С гистологическим индексом активности при III и IV классах ВН
Галектин-3	Kang E.H. et al., 2009 [11]	20 – СКВ 50 – контроль	кровь	СКВ > контроль	С уровнем а-дсДНК
	Gruszevska E. et al., 2020 [12]	18 – СКВ 82 – РА 49 – ССД 30 – контроль	кровь	СКВ = РА = ССД > контроль	
	Koca S.S. et al., 2014 [13]	23 – СКВ 37 – ССД 28 – контроль	кровь	СКВ = ССД > контроль	Нет корреляции с активностью СКВ
	Shi Z. et al., 2018 [14]	49 – СКВ 16 – ДМ 11 – ССД 20 – контроль	кровь	СКВ > ДМ, ССД, контроль	Нет корреляции с поражением кожи
	Kalinska-Bienias A. et al., 2021 [15]	71 – СКВ 23 – кожная волчанка 40 – контроль	кровь	СКВ, кожная волчанка > контроль	Уровни Гал-3 были сходны при СКВ с поражением кожи и без него
	Koletsos N. et al., 2024 [16]	47 – СКВ 50 – контроль	кровь	СКВ > контроль	С множественным микрососудистым поражением
Галектин-9	Faustini F. et al., 2023 [39]	86 – СКВ с ВН 63 – СКВ без ВН, но со SLEDAI-2K≥4	моча	СКВ с ВН = СКВ без ВН со SLEDAI-2K≥4	
	Jiao Q. et al., 2016 [17]	30 – СКВ 30 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K
	van den Hoogen L.L. et al., 2018 [18]	50 – СКВ 40 – СКВ+АФС 29 – АФС 27 – контроль	кровь	СКВ, СКВ+АФС, АФС > контроль	Со SLEDAI-2K, уровнем а-дсДНК, снижением содержания С3 и С4 компонентов комплемента, с экспрессией IFNGS, в том числе при СКВ с АФС
	Enocsson H. et al., 2021 [19]	181 – СКВ 70 – контроль	кровь	СКВ > контроль	С сывороточным уровнем ИФН-α, экспрессией IFNGS (кроме подтипа СКВ с АФС)
	Matsuoka N. et al., 2020 [20]	58 – СКВ 31 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K, а-дсДНК, снижением содержания С3 и С4 компонентов комплемента, сывороточным уровнем ИФН-α. Выше у пациентов с активным, чем с неактивным, поражением почек; выше у пациентов с индексом повреждения ≥1
		18 – СКВ с нейропсихиатрическими проявлениями СКВ 6 – контроль (головные боли)	ликвор	СКВ > контроль	
	Mehta P. et al., 2022 [21]	97 – СКВ 20 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K
			моча	СКВ = контроль	Не коррелировал со SLEDAI-2K
	Gensous N. et al., 2022 [22]	110 – СКВ 50 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K, концентрацией а-дсДНК, АТ к Sm/рибонуклеопротеину, снижением содержания С3 и С4 компонентов комплемента. Не коррелировал с уровнем АТ к Ro/SSA и La/SSB
	Yuksel K. et al., 2021 [51]	49 – ювенильная СКВ 15 – контроль	кровь	СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K

**Примечание:** СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; а-дсДНК – антитела к дупсиральной ДНК; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ДМ – дерматомиозит; Гал – галектин; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; АФС – антифосфолипидный синдром; IFNGS – генный автограф интерферона типа I (type I interferon gene signature); ИФН – интерферон; АТ – антитела

### Антитела к галектинам

У пациентов с СКВ выявлено увеличение уровня АТ к Гал-1 [10], Гал-2, -4, -7, -8 и -9 по сравнению со здоровыми людьми [57]. Наиболее часто при СКВ обнаруживали IgG АТ к Гал-8 (у 40%) и Гал-9 (у 35%), наиболее редко – к Гал-1 (у 5% больных) [57], но сведений о них в литературе мало.

Некоторые авторы предлагают считать АТ к Гал-2 дополнительным маркером первичного и вторичного АФС, их содержание у больных с этой тромбофилией выше, чем при изолированной СКВ [57, 58].

Наибольшее число работ посвящено АТ к Гал-3. *In vitro* они ускоряли образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, нарушали функцию эндотелиальных клеток, приводили к гиперпродукции ими провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) [26, 27]. У мышей с пристан-индуцированным диффузным геморрагическим альвеолитом, в легочной ткани в местах отложения иммунных комплексов отмечена более выраженная экспрессия Гал-3, то есть непосредственной мишени для этих АТ [26]. В другом эксперименте внутрикожное введение очищенных сывороточных АТ к Гал-3 самкам линии мышей BALB/c вызывало гистологические изменения в дерме в виде отека и фибриноидного некроза стенок кровеносных сосудов, периваскулярной инфильтрации Т-лимфоцитами и нейтрофилами, экстравазации эритроцитов и нарастание в этих участках локальной экспрессии ИЛ-1 $\beta$  [28]. Таким образом, АТ к Гал-3, по-видимому, могут образовывать с Гал-3 иммунные комплексы и быть патогенными, то есть ответственными за развитие определенных симптомов заболевания.

Обнаружение АТ к Гал-3 у 19% пациентов с СКВ и их ассоциация с поражением почек впервые описаны в 2002 г. [59]. Кроме СКВ, они встречались также при ДМ/полимиозите (у 43,2%), но не при других ИВРЗ (СШ, ССД, РА) или у здоровых лиц. Но позднее K. Sarter и соавт. [57] нашли АТ к Гал-3 как при СКВ, так и при РА (в 10% и 3% случаев соответственно) и показали, что их концентрации сходны при обоих заболеваниях и в контроле. По данным Z.R. Shi и соавт. [28], уровни АТ к Гал-3 сопоставимы при СКВ, ДМ и ССД, хотя и выше, чем у людей без ИВРЗ.

У больных СКВ уровень АТ к Гал-3 коррелирует с индексом SLEDAI-2K: его повышение связано с лейкопенией, дефицитом С3 компонента комплемента и кожным васкулитом, но не ассоциируется с каким-либо конкретным подтипом специфического поражения кожи (острым, подострым или хроническим) [27, 28]. При других типах васкулитов с поражением мелких сосудов, включая пурпуру Шенлейна – Геноха и васкулит гиперчувствительности, их уровень не повышен [27].

АТ к Гал-3 могут давать перекрестную реакцию с Ro/SSA и менее выраженную – с Sm-антигеном при использовании иммуноферментного метода, но вносят ограниченный вклад в результат рутинного тестирования антинуклеарных АТ с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции на клетках HEp-2 [28].

### Гал-3-связывающий белок

Уровень Гал-3СБ в плазме отражает активность ИФН типа I и увеличивается при СКВ [29]. Нельзя исключить, что в ряде случаев гиперпродукция Гал-3СБ у боль-

ных СКВ провоцируется вирусами, в частности цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна – Барр [60, 61]. Кроме СКВ, повышение уровня Гал-3СБ отмечается в сыворотке пациентов с вирусными и бактериальными инфекциями [60, 62], при различных типах рака [63, 64], других ИВРЗ, включая болезнь Бехчета [65] и РА [66].

При активной СКВ уровень Гал-3СБ выше и коррелирует с индексом SLEDAI-2K, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацией С-реактивного белка (СРБ) [29, 67], но достаточно слабо и не во всех обследованных когортах [15], что может быть следствием клинической неоднородности групп пациентов и различий проводимой терапии, поскольку его содержание снижается после лечения иммуносупрессантами [29, 67]. По данным A. Kalinska-Bienias и соавт. [15], при СКВ, как и при изолированной кожной волчанке, существует взаимосвязь Гал-3СБ с активностью поражения кожи по индексу CLASI (Classification of Cutaneous Lupus Disease Area and Severity). В то же время содержание маркера в сыворотке крови сходно у больных с кожными проявлениями СКВ и без них.

Из-за своей способности связываться с клетками и компонентами внеклеточного матрикса Гал-3СБ может играть важную роль в образовании тромбов – как самостоятельно, так и моделируя эффекты Гал-3 [68]. Недоступность любой из этих молекул из-за генетически обусловленного дефицита либо блокады АТ ограничивала у мышей рост тромба, индуцированного венозной окклюзией [69, 70]. У пациентов с коронарным атеросклерозом высокая концентрация Гал-3СБ в крови ассоциировалась со смертью от всех причин и от сердечно-сосудистых осложнений [71, 72]. При СКВ исходный уровень Гал-3СБ был независимым предиктором тромбозов глубоких вен нижних конечностей и/или тромбозов ветвей легочной артерии (отношение рисков (ОР) – 1,18; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,05–1,33;  $p=0,007$ ), но не инфарктов миокарда, ишемических инсультов или общей смертности [68]. Поскольку в том же исследовании взаимосвязь между венозными тромбозами и IP-10 (CXCL-10) отсутствовала, воздействие Гал-3СБ рассматривали как независимое от ИФН.

Микрочастицы, богатые Гал-3СБ, найдены не только в крови, но и в почках пациентов с СКВ, причем при ВН их локализация совпадала с отложением иммунных комплексов, хотя они не влияли напрямую на клинические проявления и активность заболевания [73].

При ВН повышена концентрация Гал-3СБ в моче [39, 74]. В одной работе наибольшее его содержание обнаружено при III и IV классах ВН, наименьшее – при II, промежуточное – при V классе. Уровень Гал-3СБ в моче коррелировал с гистологическим индексом активности пролиферативного ВН, до лечения цитотоксиками взаимосвязь была сильнее. После проведения индукционной терапии микофенолата мофетиллом, циклофосфамидом, ритуксимабом у большинства больных наблюдали снижение уровня данного маркера. Также концентрация Гал-3СБ в моче оказалась ниже у пациентов, получавших ГК и антималярийные препараты [39].

Сходные результаты получены H. Ding и соавт. [74], которые наблюдали увеличение содержания Гал-3СБ в моче при активном ВН по сравнению с неактивным, с другими хроническими заболеваниями почек (диабетической, мембранозной, IgA-нефропатиями, фокальным сегментарным склерозом) и с контролем [74]. При СКВ

Таблица 2. Галектин-3-связывающий белок при системной красной волчанке

Автор, год	Число пациентов, диагноз	Материал исследования	Уровни биомаркера	Корреляции биомаркера
Kalinska-Bienias A. et al., 2021 [15]	71 – СКВ 23 – кожная волчанка 40 – контроль	кровь	СКВ, кожная волчанка > контроль	Со SLEDAI-2K, при поражении кожи – с индексом активности CLASI. Уровни Гал-3СБ были сходны при СКВ с и без поражения кожи.
Nielsen C.T. et al., 2014 [29]	24 – СКВ 10 – контроль 138 – СКВ (70 из Дании, 68 из Швеции) 111 – ССД 97 – контроль (47 из Дании, 50 из Швеции)	кровь	СКВ > контроль СКВ > ССД, контроль	Со SLEDAI-2K, а-дсДНК, нефритом, с экспрессией IFNGS Со SLEDAI-2K, а-дсДНК, АТ к Sm, Ro/SSA, La/SSB, СОЭ, снижением уровня гемоглобина, нейтропенией – только в когорте СКВ (Дания)
Faustini F. et al., 2023 [39]	222 – СКВ, из них: 86 с ВН; 63 без ВН со SLEDAI-2K≥4, 73 без ВН со SLEDAI-2K<4 48 – контроль	моча	СКВ с ВН > СКВ без ВН, контроль. III, IV > V > II классы ВН	С гистологическим индексом активности при III, IV классах ВН
Ahn S.S. et al., 2018 [67]	203 – СКВ, из них: 80 – активная СКВ (SLEDAI-2K≥5) 123 – неактивная СКВ (SLEDAI-2K<5) 200 – контроль	кровь	Активная СКВ > неактивная СКВ > контроль	Со SLEDAI-2K, СОЭ, СРБ, а-дсДНК, снижением С3 и С4 компонентов комплемента, лейкоцитов, тромбоцитов
Ding H. et al., 2022 [74]	119 – ВН, из них: 86 с активным ВН (rSLEDAI≥4); 33 с неактивным ВН (rSLEDAI<4); 30 с хроническими заболеваниями почек 27 – контроль	моча	Активный ВН > неактивный ВН, другие хронические заболевания почек, контроль. При протеинурии >3 г/сут.: III, IV классы (в т. ч. в сочетании с V) > V класса ВН	Со SLEDAI-2K, rSLEDAI, SLICC RAS, суточной протеинурией, СОЭ, снижением С3 компонента комплемента. При протеинурии >3 г/сут. коррелировал с гистологическим индексом активности III, IV классов ВН.

**Примечание:** СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; CLASI – Classification of Cutaneous Lupus Disease Area and Severity; Гал-3СБ – галектин-3-связывающий белок; а-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; IFNGS – генный автограф интерферона типа I (type I interferon gene signature); ССД – системная склеродермия; АТ – антитела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВН – волчаночный нефрит; СРБ – С-реактивный белок; rSLEDAI – renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC RAS – Systemic Lupus International Collaborating Clinics Renal Activity Score

уровень Гал-3СБ в моче коррелировал со SLEDAI-2K, суточной протеинурией, СОЭ, содержанием С3 компонента комплемента и с индексами активности процесса в почках – rSLEDAI (renal SLEDAI) и SLICC RAS (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Renal Activity Score). У пациентов с массивной потерей белка (протеинурия >3 г/сут.) он помогал отличить мембранозный ВН от пролиферативного, а также отражал гистологический индекс активности последнего.

В таблице 2 представлены данные по исследованиям концентрации Гал-3СБ при СКВ.

### Заключение

При изучении представителей семейства галектинов-1, -3, -9, АТ к Гал-3 и лиганда Гал-3СБ показано, что уровень всех этих параметров, как правило, повышен в сыворотке пациентов с СКВ, однако их клиническое значение пока изучено недостаточно. Доказательства взаимосвязи этих молекул с отдельными клиническими проявлениями СКВ противоречивы и малочисленны. Гал-9, АТ к Гал-3 и Гал-3СБ, по-видимому, можно рассматривать как биомаркеры активности заболевания в целом, однако не ясно, может ли их оценка иметь дополнительную ценность по сравнению с уже существующими традиционными лабораторными анализами. Также необходимы дальнейшие

исследования для подтверждения целесообразности определения АТ к Гал-2, Гал-3СБ и Гал-3 в крови – с целью уточнения риска будущих венозных тромбозов, в том числе при АФС, и Гал-1 и Гал-3СБ в моче – при ВН. Если данные о том, что измерение последних позволяет косвенно оценивать иммунологический ответ в почках на фоне терапии, подтвердятся, то его можно будет неинвазивно контролировать по уровню этих биомаркеров в режиме реального времени без проведения повторной нефробиопсии. Кроме того, следует продолжить изучение ассоциации Гал-3 и Гал-9 с необратимыми изменениями органов и систем при СКВ.

*Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (№ государственного задания РК 122040400024-7).*

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCEС

- Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110–2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Volenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- Сапеччи Р, Пухедду И, Пратеси Ф, Миглиорини П. New biomarkers in SLE: From bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v12–v18. doi: 10.1093/rheumatology/keaa484
- Johannes L, Jacob R, Leffler H. Galectins at a glance. *J Cell Sci*. 2018;131(9):jcs208884. doi: 10.1242/jcs.208884
- Mariño KV, Cagnoni AJ, Croci DO, Rabinovich GA. Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(4):295–316. doi: 10.1038/s41573-023-00636-2
- Liu FT, Stowell SR. The role of galectins in immunity and infection. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(8):479–494. doi: 10.1038/s41577-022-00829-7
- Giovannone N, Smith LK, Treanor B, Dimitroff CJ. Galectin-glycan interactions as regulators of B cell immunity. *Front Immunol*. 2018;9:2839. doi: 10.3389/fimmu.2018.02839
- Thiemann S, Baum LG. Galectins and immune responses – Just how do they do those things they do? *Annu Rev Immunol*. 2016;34:243–264. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055402
- Montiel JL, Monsiváis-Urenda A, Figueroa-Vega N, Moctezuma JF, Burgos-Vargas R, González-Amaro R, et al. Anti-CD43 and anti-galectin-1 autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):50–57. doi: 10.3109/03009740903013213
- Kang EH, Moon KC, Lee EY, Lee YJ, Lee EB, Ahn C, et al. Renal expression of galectin-3 in systemic lupus erythematosus patients with nephritis. *Lupus*. 2009;18(1):22–28. doi: 10.1177/0961203308094361
- Gruszevska E, Cylwik B, Gińdzieńska-Sieńkiewicz E, Kowal-Bielecka O, Mroczko B, Chrostek L. Diagnostic power of galectin-3 in rheumatic diseases. *J Clin Med*. 2020;9(10):3312. doi: 10.3390/jcm9103312
- Koca SS, Akbas F, Ozgen M, Yolbas S, Ilhan N, Gundogdu B, et al. Serum galectin-3 level in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(2):215–220. doi: 10.1007/s10067-013-2346-8
- Shi Z, Meng Z, Han Y, Cao C, Tan G, Wang L. The involvement of galectin-3 in skin injury in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2018;27(4):621–627. doi: 10.1177/0961203317736144
- Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Bienias P, Gala K, Jagielski P, Kowalewski C. Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(2):274–280. doi: 10.5114/ada.2020.92320
- Koletsos N, Lazaridis A, Triantafyllou A, Anyfanti P, Lamprou S, Stoimeni A, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in systemic lupus erythematosus patients is associated with increased cardiovascular risk. *J Clin Med*. 2024;13(7):2140. doi: 10.3390/jcm13072140
- Jiao Q, Qian Q, Zhao Z, Fang F, Hu X, An J, et al. Expression of human T cell immunoglobulin domain and mucin-3 (TIM-3) and TIM-3 ligands in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8):553–61. doi: 10.1007/s00403-016-1665-4
- van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1810–1814. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213497
- Enocsson H, Wetterö J, Eloranta ML, Gullstrand B, Svanberg C, Larsson M, et al. Comparison of surrogate markers of the type I interferon response and their ability to mirror disease activity in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:688753. doi: 10.3389/fimmu.2021.688753
- Matsuoka N, Fujita Y, Temmoku J, Furuya MY, Asano T, Sato S, et al. Galectin-9 as a biomarker for disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227069. doi: 10.1371/journal.pone.0227069
- Mehta P, Singh P, Aggarwal A. Serum and urinary galectin-9 and C-X-C motif chemokine ligand 10. *Lupus*. 2022;31(4):482–487. doi: 10.1177/09612033221082907
- Gensous N, Vagner D, Barnetche T, Duffau P, Lazaro E, Richiez C, et al. CXCL-10 and tumor necrosis factor receptor type II as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2022;89(3):105311. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105311
- Szabó E, Faragó A, Bodor G, Gémes N, Puskás LG, Kovács L, et al. Identification of immune subsets with distinct lectin binding signatures using multi-parameter flow cytometry: Correlations with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2024;15:1380481. doi: 10.3389/fimmu.2024.1380481
- Szabó E, Hornung Á, Monostori É, Bocskai M, Czibula Á, Kovács L. Altered cell surface N-glycosylation of resting and activated T cells in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4455. doi: 10.3390/ijms20184455
- Jiang X, Xiao X, Li H, Gong Y, Wang M, Yang H, et al. Oxidized galectin-1 in SLE fails to bind the inhibitory receptor VSTM1 and increases reactive oxygen species levels in neutrophils. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(11):1339–1351. doi: 10.1038/s41423-023-01084-z
- Chen SY, Wang CT, Chen CY, Kuo PY, Wang CR, Shiao AL, et al. Galectin-3 mediates NETosis and acts as an autoantigen in systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9493. doi: 10.3390/ijms24119493
- Shi Z, Zhang YP, Hong D, Qiu X, Zheng L, Bian L, et al. Anti-galectin-3 antibodies induce skin vascular inflammation via promoting local production of IL-1β in systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2022;112:109197. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109197
- Shi ZR, Tan GZ, Meng Z, Yu M, Li KW, Yin J, et al. Association of anti-acidic ribosomal protein P0 and anti-galectin 3 antibodies with the development of skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):193–203. doi: 10.1002/art.38891
- Nielsen CT, Lood C, Ostergaard O, Iversen LV, Voss A, Bengtsson A, et al. Plasma levels of galectin-3-binding protein reflect type I interferon activity and are increased in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000026. doi: 10.1136/lupus-2014-000026
- Ostergaard O, Nielsen CT, Iversen LV, Tanassi JT, Knudsen S, Jacobsen S, et al. Unique protein signature of circulating microparticles in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2680–2690. doi: 10.1002/art.38065
- Llall AJ, Reich CF 3rd, Clowse M, Criscione-Schreiber LG, Tochacek M, Monestier M, et al. Microparticles as antigenic targets of antibodies to DNA and nucleosomes in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2011;36(3–4):173–180. doi: 10.1016/j.jaut.2011.02.001
- Liu SD, Lee S, La Cava A, Motran CC, Hahn BH, Miceli MC. Galectin-1-induced down-regulation of T lymphocyte activation protects (NZB x NZW) F1 mice from lupus-like disease. *Lupus*. 2011;20(5):473–484. doi: 10.1177/0961203310388444
- Fava A, Buyon J, Magder L, Hodgins J, Rosenberg A, Demeke DS, et al. Urine proteomic signatures of histological class, activity, chronicity, and treatment response in lupus nephritis. *JCI Insight*. 2024;9(2):e172569. doi: 10.1172/jci.insight.172569
- 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
35. Beccaria CG, Amezcua Vesely MC, Fiocca Vernengo F, Gehrau RC, Ramello MC, Tosello Boari J, et al. Galectin-3 deficiency drives lupus-like disease by promoting spontaneous germinal centers formation via IFN- $\gamma$ . *Nat Commun*. 2018;9(1):1628. doi: 10.1038/s41467-018-04063-5
  36. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
  37. Kuca-Warnawin E, Skalska U, Janicka I, Musiałowicz U, Bonek K, Głuszko P, et al. The phenotype and secretory activity of adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) of patients with rheumatic diseases. *Cells*. 2019;8(12):1659. doi: 10.3390/cells8121659
  38. Zhao CN, Mao YM, Liu LN, Wu Q, Dan YL, Pan HF. Plasma galectin-3 levels do not differ in systemic lupus erythematosus patients. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(10):1820-1824. doi: 10.1111/1756-185X.13677
  39. Faustini F, Idborg H, Fuzzi E, Larsson A, Lie WR, Pöttsch S, et al. Urine galectin-3 binding protein reflects nephritis activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2023;32(2):252-262. doi: 10.1177/09612033221145534
  40. Guo Y, Li L, Hu S. Circulating galectin-3 levels and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):163. doi: 10.1186/s12882-023-03226-x
  41. Kikuchi Y, Kobayashi S, Hemmi N, Ikee R, Hyodo N, Saigusa T, et al. Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3):602-607. doi: 10.1093/ndt/gfg603
  42. Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351(2):336-343. doi: 10.1124/jpet.114.218370
  43. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(13):5060-5065. doi: 10.1073/pnas.0511167103
  44. Jia Q, Yang Y, Yao S, Chen X, Hu Z. Emerging roles of galectin-3 in pulmonary diseases. *Lung*. 2024;202(4):385-403. doi: 10.1007/s00408-024-00709-y
  45. Гямдзян КА, Драпкина ОМ, Максимов МЛ. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2014;82(1):51-55. [Gyamdzhyan KA, Drapkina OM, Maksimov ML. Galectin-3: Clinical and prognostic significance of determination in patients with chronic heart failure. *Heart Failure Journal*. 2014;82(1):51-55 (In Russ.)].
  46. Анкудинов АС, Калягин АН. Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. Результаты анализа. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):12-16. [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Use of galectin-3 in the assessment of the severity of chronic heart failure associated with rheumatoid arthritis. Results of the analysis. *Doctor.Ru*. 2021;20(11):12-16 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-16
  47. Gieseke F, Kruchen A, Tzaribachev N, Bentzien F, Dominici M, Müller I. Proinflammatory stimuli induce galectin-9 in human mesenchymal stromal cells to suppress T-cell proliferation. *Eur J Immunol*. 2013;43(10):2741-2749. doi: 10.1002/eji.201343335
  48. Zeggar S, Watanabe KS, Teshigawara S, Hiramatsu S, Katsuyama T, Katsuyama E, et al. Role of Lgals9 deficiency in attenuating nephritis and arthritis in BALB/c mice in a pristane-induced lupus model. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1089-1101. doi: 10.1002/art.40467
  49. Panda SK, Facchinetti V, Voynova E, Hanabuchi S, Karnell JL, Hanna RN, et al. Galectin-9 inhibits TLR7-mediated autoimmunity in murine lupus models. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1873-1887. doi: 10.1172/JCI97333
  50. Moritoki M, Kadowaki T, Niki T, Nakano D, Soma G, Mori H, et al. Galectin-9 ameliorates clinical severity of MRL/lpr lupus-prone mice by inducing plasma cell apoptosis independently of Tim-3. *PLoS One*. 2013;8(4):e60807. doi: 10.1371/journal.pone.0060807
  51. Yuksel K, Sag E, Demir S, Özdel S, Kaya UA, Atalay E, et al. Plasma checkpoint protein levels and galectin-9 in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(6):998-1004. doi: 10.1177/09612033211002275
  52. van den Hoogen LL, van der Heijden EHM, Hillen MR, Mertens JS, Fritsch-Stork RDE, Radstake TRDJ, et al. Galectin-9 reflects the interferon signature and correlates with disease activity in systemic autoimmune diseases. Response to 'Biomarkers: to be or not to be' by Yavuz and Rönblom. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):e9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214651
  53. Wang Y, Song L, Sun J, Sui Y, Li D, Li G, et al. Expression of galectin-9 and correlation with disease activity and vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):654-661.
  54. Fujita Y, Asano T, Matsuoka N, Temmoku J, Sato S, Matsumoto H, et al. Differential regulation and correlation between galectin-9 and anti-CCP antibody (ACPA) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):80. doi: 10.1186/s13075-020-02158-3
  55. Wienke J, Bellutti Enders F, Lim J, Mertens JS, van den Hoogen LL, Wijngaarde CA, et al. Galectin-9 and CXCL10 as biomarkers for disease activity in juvenile dermatomyositis: A longitudinal cohort study and multicohort validation. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(8):1377-1390. doi: 10.1002/art.40881
  56. Matsuoka N, Kozuru H, Koga T, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, et al. Galectin-9 in autoimmune hepatitis: Correlation between serum levels of galectin-9 and M2BPGI in patients with autoimmune hepatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16924. doi: 10.1097/MD.00000000000016924
  57. Sarter K, Janko C, André S, Muñoz LE, Schorn C, Winkler S, Rech J, et al. Autoantibodies against galectins are associated with antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Glycobiology*. 2013;23(1):12-22. doi: 10.1093/glycob/cws120
  58. Janko C, André S, Munoz LE, Briand JP, Schorn C, Winkler S, et al. Autoantibodies against galectin-2 peptides as biomarkers for the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21(7):781-783. doi: 10.1177/0961203312443422
  59. Lim Y, Lee DY, Lee S, Park SY, Kim J, Cho B, et al. Identification of autoantibodies associated with systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;295(1):119-124. doi: 10.1016/s0006-291x(02)00637-x
  60. Rasmussen NS, Nielsen CT, Houen G, Jacobsen S. Humoral markers of active Epstein – Barr virus infection associate with anti-extractable nuclear antigen autoantibodies and plasma galectin-3 binding protein in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(14):1567-1576. doi: 10.1177/0961203316644334
  61. Rasmussen NS, Draborg AH, Houen G, Nielsen CT. Human herpesvirus infections and circulating microvesicles expressing galectin-3 binding protein in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):158-161. doi: 10.55563/clin-exprheumatol/s364rt
  62. Loimaranta V, Hepojoki J, Laaksoaho O, Pulliainen AT. Galectin-3-binding protein: A multitask glycoprotein with innate immunity functions in viral and bacterial infections. *J Leukoc Biol*. 2018;104(4):777-786. doi: 10.1002/JLB.3VMR0118-036R

63. Capone E, Iacobelli S, Sala G. Role of galectin 3 binding protein in cancer progression: A potential novel therapeutic target. *J Transl Med.* 2021;19(1):405. doi: 10.1186/s12967-021-03085-w
64. Keinänen O, Sarrett SM, Delaney S, Rodriguez C, Days EJ, Capone E, et al. Visualizing galectin-3 binding protein expression with ImmunoPET. *Mol Pharm.* 2023;20(6):3241-3248. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00241
65. Lee YJ, Kang SW, Song JK, Park JJ, Bae YD, Lee EY, et al. Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in Behçet's disease and their association with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4 Suppl 45):S41-S45.
66. Ohshima S, Kuchen S, Seemayer CA, Kyburz D, Hirt A, Klinzing S, et al. Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2788-2795. doi: 10.1002/art.11287
67. Ahn SS, Park Y, Lee DD, Bothwell ALM, Jung SM, Song JJ, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein can reflect systemic lupus erythematosus activity. *Lupus.* 2018;27(5):771-779. doi: 10.1177/0961203317747719
68. Peretz ASR, Rasmussen NS, Jacobsen S, Sjöwall C, Nielsen CT. Galectin-3-binding protein is a novel predictor of venous thromboembolism in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(6):1360-1368. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ol0vqj
69. DeRoo EP, Wroblewski SK, Shea EM, Al-Khalil RK, Hawley AE, Henke PK, et al. The role of galectin-3 and galectin-3-binding protein in venous thrombosis. *Blood.* 2015;125(11):1813-1821. doi: 10.1182/blood-2014-04-569939
70. Diaz JA, Hawley AE, Wroblewski SK, Shea E, DeRoo E, Al-Khalil R, et al. Galectin-3 binding protein and galectin-3: Novel factors promoting venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(1):102. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.10.012
71. Gleissner CA, Erbel C, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, Doesch AO, et al. Galectin-3 binding protein plasma levels are associated with long-term mortality in coronary artery disease independent of plaque morphology. *Atherosclerosis.* 2016;251:94-100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.002
72. Gleissner CA, Erbel C, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, Helmes CM, et al. Galectin-3 binding protein, coronary artery disease and cardiovascular mortality: Insights from the LURIC study. *Atherosclerosis.* 2017;260:121-129. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.031
73. Nielsen CT, Østergaard O, Rekvig OP, Sturfelt G, Jacobsen S, Heegaard NH. Galectin-3 binding protein links circulating microparticles with electron dense glomerular deposits in lupus nephritis. *Lupus.* 2015;24(11):1150-1160. doi: 10.1177/0961203315580146
74. Ding H, Shen Y, Lin C, Qin L, He S, Dai M, et al. Urinary galectin-3 binding protein (G3BP) as a biomarker for disease activity and renal pathology characteristics in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):77. doi: 10.1186/s13075-022-02763-4

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

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

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

# Активация моноцитов и ранние проявления сердечно-сосудистых заболеваний у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

М.В. Шалыгина

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:** Шалыгина Мария Владимировна,  
[shalygina\\_97@mail.ru](mailto:shalygina_97@mail.ru)  
**Contacts:** Maria Shalygina,  
[shalygina\\_97@mail.ru](mailto:shalygina_97@mail.ru)

Поступила 29.10.2024  
Принята 27.12.2024



**Шалыгина Мария Владимировна** – аспирант 2-го года  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

**Научный руководитель:** Попкова Татьяна Валентиновна, д.м.н.,  
заведующая лабораторией системной красной волчанки  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА) – это иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), сопровождающиеся высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на достижения в диагностике и терапии, риск возникновения ССЗ при ИВРЗ в 1,8–2,8 раза выше, чем у лиц без аутоиммунных заболеваний. Он увеличен на ранней стадии болезни, ассоциируется с высокой клинической активностью, длительностью болезни, потребностью в госпитализации и летальностью. По современным данным, ССЗ у пациентов с СКВ и РА рассматривается как следствие системного (субклинического) воспалительного процесса, индуцируемого патологической активацией основных звеньев врожденного и приобретенного иммунитета, чаще развивающегося у пациентов с низким или умеренным кардиоваскулярным риском. Основными клетками врожденной иммунной системы, участвующими в развитии и поддержании воспаления, являются моноциты и макрофаги. Выделяют два основных фенотипа макрофагов – М1 (провоспалительный) и М2 (противовоспалительный). М1-макрофаги продуцируют основные провоспалительные цитокины: интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-23, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , – участвующие в поддержании воспаления путем вовлечения новых иммунных клеток, в то время как М2-макрофаги секретируют противовоспалительные медиаторы и ограничивают развитие воспаления. Предполагается, что дисбаланс между двумя фенотипами может лежать в основе СКВ, РА, а также ранних проявлений ССЗ.

В настоящее время с целью выявления субклинических ССЗ применяют различные диагностические неинвазивные методы, которые могут обеспечить дополнительную возможность стратификации риска для бессимптомных пациентов. Большое значение имеет мониторинг артериальной жесткости как один из маркеров, характеризующих сосудистое ремоделирование при развитии ранних признаков атеросклероза. Несколько исследований продемонстрировали эффективность новых методов эхокардиографии (тканевой доплерографии), особенно определения глобальной продольной деформации с помощью метода speckle tracking, при оценке субклинического поражения сердца и диастолической дисфункции левого желудочка. Уточнение взаимосвязи провоспалительной активации моноцитов с ранними сердечно-сосудистыми нарушениями у больных СКВ и РА может способствовать пониманию единых патогенетических механизмов при ИВРЗ и ССЗ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, ревматоидный артрит, активация моноцитов, артериальная ригидность, speckle tracking

**Для цитирования:** Шалыгина МВ. Активация моноцитов и ранние проявления сердечно-сосудистых заболеваний у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):46–54.

## ACTIVATION OF MONOCYTES AND EARLY MANIFESTATIONS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH IMMUNEINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Maria V. Shalygina

Systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) are immunoinflammatory rheumatic diseases (IRDs) associated with a high risk of developing cardiovascular diseases (CVD). Despite advances in diagnostics and therapy, the risk of cardiovascular pathology is 1.8–2.8 times higher than in individuals without autoimmune diseases, is increased at an early stage of the disease, and is associated with high clinical activity, disease duration,

need for hospitalization, and mortality. According to modern data, CVD in patients with SLE and RA is considered a consequence of a systemic (subclinical) inflammatory process induced by pathological activation of the main components of innate and acquired immunity, more often developing in patients with low or moderate cardiovascular risk. The main cells of the innate immune system involved in the development and maintenance of inflammation are monocytes and macrophages. There are two main phenotypes of macrophages: M1 (proinflammatory) and M2 (anti-inflammatory). M1 macrophages produce the main proinflammatory cytokines interleukin (IL) 6, IL-23, tumor necrosis factor  $\alpha$ , which are involved in maintaining inflammation by engaging new immune cells, while M2 secrete anti-inflammatory mediators and limit inflammation. It is assumed that an imbalance between the two phenotypes may underlie SLE, RA, and the development of early manifestations of CVD.

Currently, various diagnostic non-invasive methods are used to visualize subclinical CVD, the results of which can provide additional values for risk stratification for asymptomatic patients. The importance of monitoring arterial stiffness as one of the markers characterizing vascular remodeling in the development of early signs of atherosclerosis has been confirmed. Several studies have demonstrated the effectiveness of new echocardiographic techniques (tissue Doppler), especially global longitudinal strain using speckle tracking, in assessing subclinical cardiac damage and left ventricular diastolic dysfunction. Thus, clarifying the relationship between proinflammatory monocyte activation and early cardiovascular disorders in patients with SLE and RA will contribute to understanding the common pathogenetic mechanisms in IRDs and CVD.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, monocyte activation, arterial stiffness, speckle tracking

**For citation:** Shalygina MV. Activation of monocytes and early manifestations of cardiovascular diseases in patients with immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):46–54 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-46-54

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная группа системных хронических болезней с общими механизмами патогенеза, связанными с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям, характеризующихся хроническим воспалением и прогрессирующими необратимыми нарушениями функций внутренних органов [1]. Наиболее распространенными ИВРЗ являются ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ).

Главными звеньями патогенеза РА и СКВ являются продукция аутоантител, гиперсекреция провоспалительных медиаторов, образование иммунных комплексов (ИК) и нарушение толерантности иммунной системы, приводящие к выработке аутореактивных В- и Т-клеток [2].

Установлено, что риск преждевременной летальности при СКВ и РА выше, чем в популяции, и ассоциирован с тяжестью иммуновоспалительного процесса, являющегося причиной поражения жизненно важных органов и систем с развитием широкого спектра сопутствующих болезней. Среди них центральное место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Несмотря на достижения в диагностике и терапии СКВ и РА, риск ССЗ у таких больных в 1,8–2,8 раза выше, чем у лиц без ИВРЗ, увеличен на ранней стадии болезни, ассоциируется с высокой клинической активностью, длительностью болезни, потребностью в госпитализации и летальностью [3].

В последнее время показано, что риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) обусловлен не только ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных артерий, но и другими ССЗ, к которым относятся воспалительная и дилатационная кардиомиопатии, миокардиты, перикардиты, аритмии, сердечная недостаточность (СН) [4]. Согласно современным данным, хроническое воспаление развивается вследствие неконтролируемой активации врожденного и приобретенного иммунитета. Оно играет фундаментальную роль на всех стадиях СКВ, РА и ССЗ, может обуславливать развитие ССО и более высокий уровень летальности [5]. Предполагаемые иммунопатологические процессы, лежащие в основе хронического воспаления, имеют сходство при СКВ, РА и ССЗ [6].

В развитии аутоиммунного воспаления при СКВ и РА участвуют различные типы клеток. Основные клетки врожденной иммунной системы представлены моноцитами и макрофагами (МФ), участвующими в процессах поддержания тканевого гомеостаза, фагоцитоза, стимуляции

и регулирования иммунного ответа, индукции воспаления, репарации и обмене компонентов внеклеточного матрикса. Нарушение функции МФ является одним из звеньев патогенеза целого ряда опухолевых, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний и представляет собой привлекательную мишень для терапевтического воздействия [7].

### Поляризация макрофагов

В тканях МФ дифференцируются под действием местных факторов из моноцитов, имеющих костномозговое происхождение. Тканевые (или резидентные) МФ имеют второй путь происхождения из эритромиелоидных предшественников, обладают функцией самообновления и не зависят от моноцитов. К ним относятся купферовские клетки печени, микроглия центральной нервной системы, альвеолярные МФ легких, перитонеальные МФ брюшной полости, клетки Лангерганса, МФ красной пульпы селезенки [8, 9].

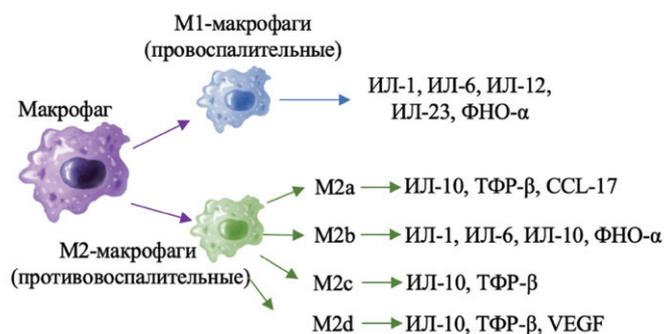
На мембране МФ экспрессируется большое количество рецепторов: рецепторы врожденного иммунитета, включая образ-распознающие рецепторы (pattern-recognition receptors), обеспечивающие распознавание чужеродных структур и сигнальную функцию, специализированные рецепторы, ответственные за синтез про- и противовоспалительных медиаторов, рецепторы-ловушки, блокирующие внутриклеточную передачу провоспалительных сигналов. Активация рецепторного аппарата приводит к выработке широкого спектра цитокинов, инициируя воспаление и рекрутирование других иммунных клеток, делая их важным связующим звеном между врожденной и адаптивной иммунными системами [10].

Активация (поляризация) МФ происходит под воздействием разнообразных сигнальных молекул, вызывающих их дифференцировку в различные функциональные типы: классически активированные или воспалительные (M1), и альтернативно активированные или противовоспалительные (M2) МФ [11]. Другая классификация разделяет моноциты и МФ по уровню экспрессии высокоаффинных рецепторов CD14 и низкоаффинных рецепторов CD16. Выделяют «классические» (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>-</sup>), неклассические (CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>) и третью субпопуляцию, которая определяется при разделении CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> на две: «промежуточные» CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>+</sup> и собственно «неклассические» моноциты CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> [12].

Классический путь активации МФ индуцирует интерфероном (ИФН)  $\gamma$ , фактором некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) или липополисахаридом и приводит к их дифференцировке в фенотип M1. Поляризация в M1 сопровождается секрецией провоспалительных медиаторов – интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ . На своей мембране они экспрессируют рецепторы к ИЛ-1, Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors), ко-стимулирующие молекулы, что приводит к индукции воспалительного ответа. При этом M1 вырабатывают мало количество противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) при высоком соотношении ИЛ-12/ИЛ-10 [13]. M1 индуцируют ответы Th1- и Th17-лимфоцитов путем секреции ИЛ-12, ИЛ-23, обуславливают бактерицидные свойства, определяющиеся выработкой свободных радикалов азота и кислорода, обладают противоопухолевой активностью и опосредуют повреждение тканей, вызванное активными формами кислорода, а также ухудшают регенерацию тканей [11]. Являясь эффекторными клетками, МФ подавляют адаптивный иммунный ответ за счет торможения пролиферации стимулированных Т-клеток. Исследования последних лет продемонстрировали репаративные свойства M1, связанные с секрецией сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), стимулирующего ангиогенез и образование грануляционной ткани [14].

Появление M2 связано с альтернативным путем поляризации МФ различными ИЛ, глюкокортикоидами (ГК), ИК, агонистами TLR. M2 способны к активной пролиферации *in situ*. Они проявляют большую по сравнению с M1 способность к фагоцитозу и экспрессируют большее количество рецепторов. Для M2 характерно низкое соотношение ИЛ-12/ИЛ-10. Функционально M2 обладают мощной способностью к фагоцитозу, удаляя апоптотические клетки, способствуют восстановлению тканей и заживлению ран, а также демонстрируют свои проангиогенные и профиброзные свойства. МФ обладают хорошей пластичностью, что позволяет им менять свой фенотип при возникновении новых стимулов.

M2 в зависимости от индуцируемых агентов и секретируемых медиаторов, дополнительно подразделяются на несколько подтипов: M2a, M2b, M2c и M2d [8]. M2a, индуцируемые ИЛ-4 или ИЛ-13, повышают активность эндцитоза, репарацию тканей, образование коллагена и фиброгенез, подавляют воспалительные реакции [15]. M2b стимулируются ИК, агонистами TLR и лигандами к рецепторам ИЛ-1. Это единственный подтип, секретирующий провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ), одновременно с секрецией противовоспалительных цитокинов ИЛ-12/ИЛ-10, выполняя таким образом ряд иммунорегуляторных функций. МФ подтипа M2c индуцируются ИЛ-10, проявляют супрессивные свойства – тормозят активацию CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, вызванную антигенной стимуляцией, способствуют элиминации активированных Т-клеток, высвобождают большие количества ИЛ-10, демонстрируют профибротическую активность за счет секреции большого количества трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). Кроме того, этот подтип фагоцитирует апоптотические клетки [16]. M2d, представляющие собой новую подгруппу M2, известны как опухоль-ассоциированные, индуцируются ко-стимуляцией лигандами TLR и агонистами аденозинового рецептора A2 или ИЛ-6. Эти клетки ассоциированы с продукцией большого количества ИЛ-10, ТФР- $\beta$  и СЭФР и малого количества ИЛ-12,



**Рис. 1.** Характеристика подтипов макрофагов [8, 15–17]: ИЛ – интерлейкин, ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; CCL-17 – C-C-лиганд хемокина 17 (C-C motif chemokine ligand 17); ТФР- $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [17]. Они составляют основной воспалительный компонент неопластической ткани, способствуя ангиогенезу и метастазированию рака [16].

Для поддержания гомеостаза важно, чтобы в организме сохранялся баланс между подтипами M1 и M2. При воздействии внешних факторов, таких как инфекции, новообразования M1 активируются, способствуя развитию воспаления, и обеспечивают противомикробную и противоопухолевую защиту. В случае хронического воспаления M1 подавляются регуляторными механизмами, включая усиленную дифференцировку M2, что способствует регенерации ткани и ангиогенезу. Дисбаланс между M1 и M2 может способствовать развитию различных заболеваний, включая ИВРЗ и ССЗ [18–19].

### Роль макрофагов в развитии системной красной волчанки, ревматоидного артрита и сердечно-сосудистых заболеваний

В последнее время появляется все больше данных о роли МФ в развитии СКВ. Патогенез СКВ связан не только с дефектом адаптивного иммунитета и первичными нарушениями в В- и Т-клетках, но и с особенностями компонентов врожденного иммунитета, в том числе с нарушением активации циркулирующих моноцитов и тканевых МФ. Были выявлены многочисленные дефекты моноцитов/МФ, ассоциированные с экспрессией поверхностных белков, выработкой цитокинов и фагоцитарной способностью [20].

Доказано, что при СКВ снижение фагоцитарной функции МФ приводит к выработке аутоантител. Нарушение фагоцитоза может увеличивать количество апоптотических клеток. Повышенный апоптоз МФ и аутофагия способствуют образованию аутоантител и повреждению органов за счет увеличения апоптотической нагрузки и нарушения клиренса апоптотического материала, что в конечном итоге усугубляет выработку аутоантигенов. Кроме того, макрофагальная инфильтрация почек способствует пролиферации клубочковых клеток и раннему фиброзу под действием ИЛ-10, матриксных металлопротеиназ, остеопонтина и факторов роста [8].

Экспериментальные исследования на мышиных моделях по изучению роли МФ в патогенезе СКВ показали, что депляция этих клеток снижает тяжесть гломерулонефрита [21]. Выявление провоспалительных патрулирующих моноцитов

в клубочках почек у пациентов с СКВ является еще одним доказательством участия МФ в развитии этого заболевания [22].

Помимо непосредственного участия МФ в развитии СКВ, изучается роль их поляризации. Так, профили экспрессии генов миелоидных клеток у пациентов с активной СКВ связаны с М1-типом, в отличие экспрессии генов, связанных с М2, у пациентов с низкой активностью СКВ [23]. Вместе с тем предполагается, что М2 также участвуют в развитии СКВ. По полученным данным, аномальные М2 могут усиленно вырабатывать цитокины, которые способствуют развитию СКВ [24]. Хотя М1 и М2 вносят вклад в патогенез волчаночного нефрита, некоторые исследования показывают, что фенотип М2 является доминирующей субпопуляцией [25]. Обычно апоптотические клетки элиминируются М2-подобными МФ в результате невоспалительной реакции, получившей название эфферцитоз. Такой ответ приводит к увеличению содержания противовоспалительных цитокинов и снижению уровня провоспалительных цитокинов. Следовательно, воспаление при СКВ может быть вызвано нефункциональными М2-подобными МФ, утратившими противовоспалительные свойства. Аналогично М1-клеткам, М2 теряют способность к адекватному фагоцитозу ИК, что приводит к их накоплению в тканях и органному повреждению [26].

В исследовании Х.Л. Ниу и соавт. [27] была продемонстрирована роль МФ в развитии ювенильной СКВ. Процентное содержание и абсолютное количество CD163<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup> М1 в группе больных СКВ было выше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). В свою очередь группа СКВ была разделена на две подгруппы в зависимости от активности заболевания. У пациентов с высокой активностью доля М1 была выше, чем у больных, имеющих низкую/среднюю активность болезни ( $p < 0,05$ ). Доля М2 в группе пациентов с СКВ была ниже, чем в группе контроля. Результаты этого исследования позволили предположить, что М1 играют важную роль в развитии СКВ и повышении ее активности, а М2 – в поддержании воспаления. А.С. Labonte и соавт. [23] также показали, что у пациентов с высокой активностью СКВ наблюдается повышенная активация М1 и снижение активности М2, что может способствовать поддержанию хронического воспаления. Нельзя исключить, что М1 и М2 участвуют в гетерогенных патогенетических механизмах СКВ, изучение которых позволит применять специфическую терапию МФ для лечения СКВ.

Прогрессирование РА происходит преимущественно за счет высвобождения различных провоспалительных цитокинов, синтезируемых М1. Они индуцируют резорбцию кости и формируют костные эрозии [28]. Это подтверждается увеличением макрофагальной инфильтрации синовиальной оболочки у больных РА. Гиперпродукция МФ положительно коррелировала со степенью эрозивного поражения суставов [29] и активностью заболевания, оцениваемой по DAS-28 (Disease Activity Score 28) [30]. МФ участвуют в развитии синовита, стимулируя дифференцировку Th17-клеток и остеокластов, секретируя цитокины, включая ИЛ-26. Кроме того, МФ опосредуют хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток, способствуют образованию паннуса и воспалительной клеточной инфильтрации [31]. Вырабатываемый МФ ИЛ-8 играет большую роль в нарушении ангиогенеза [32].

При РА наблюдается дисбаланс в поляризации МФ, которые имеют преимущественно М1-подтип. Его преобладание способствует прогрессированию заболевания

за счет выработки провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-23 – в синовиальной ткани суставов [28]. Исследование транскрипционной омики показало, что синовиальные МФ усиливают экспрессию провоспалительных генов (*INHBA*, *FCERIA*, *SLC2A1*, *MMP12*, *EGLN3*, *NOS* и *CCR2*), альтернативно сдерживая экспрессию противовоспалительных генов (*IGF1*, *HTR2B*, *FOLR2* и *CD36*) [33]. На мышинной модели артрита, индуцированного коллагеном II типа, было показано, что белок циклофилин А, усугубляет тяжесть артрита за счет индукции провоспалительной поляризации М1 с последующей выработкой цитокинов в суставе [34]. С другой стороны, эффективное угнетение поляризации М1 или усиление противовоспалительной поляризации М2, подавляя синовиальное воспаление, возможно, будет иметь многообещающий потенциал в качестве таргетной терапии РА.

МФ также участвуют в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Различные субпопуляции этих клеток обнаруживаются в составе атеросклеротической бляшки (АТБ). В ее образовании участвуют липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые, проникая в интиму сосудистой стенки, модифицируются в окисленные ЛПНП, индуцируя экспрессию хемокинов и молекул адгезии эндотелиальными клетками. МФ быстро распознают и поглощают окисленные ЛПНП, превращаясь в пенные клетки и накапливаясь в бляшках [35].

За последнее время появились новые данные об аномалии врожденных и адаптивных механизмов иммунного ответа и функции эндотелиальных клеток, частично объясняющие причины ускоренного повреждения сосудов и развития СН при СКВ и РА. Цитокины, выделяемые МФ и моноцитами, являются ключевыми медиаторами воспалительных реакций при атеросклерозе, СН и аутоиммунитете [36, 37]. Основные цитокины ССЗ у больных аутоиммунными заболеваниями – ИФН I типа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, СЭФР, фактор роста фибробластов 21 (ФРФ21), макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКСФ) – являются важными модуляторами активности и гибели гладкомышечных клеток, пролиферации клеток и локализации моноцитов/МФ, опосредуя рост АТБ и развитие СН [38]. Проатерогенное действие ФНО- $\alpha$  и ИФН I типа обусловлено развитием дисфункции и повреждения эндотелия, нарушением вазорелаксации, стимуляцией поглощения модифицированных ЛПНП и окисленных ЛПНП. ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 вызывают активацию и миграцию лейкоцитов; ИЛ-1 $\beta$  стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток; ФНО- $\alpha$  вызывает дисфункцию регуляторных Т-клеток; ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 содействуют формированию протромботической среды за счет увеличения экспрессии ингибитора активатора плазминогена [39]. ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и С-С-лиганд хемокина 2 (CCL-2, С-С motif chemokine ligand 2) модулируют фенотип и функцию всех клеток миокарда, подавляя сократительную функцию кардиомиоцитов, вызывая воспалительную активацию в МФ, стимулируя микрососудистое воспаление и дисфункцию и способствуя формированию фенотипа деградации матрикса в фибробластах [40]. Все эти механизмы приводят к развитию атеросклеротических изменений и ремоделированию сердца, способствуя формированию СН.

На ранних стадиях ССЗ количество М1 увеличивается, а выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов усиливает воспаление и повреждение сосудов и миокарда. Длительное воспаление приводит к нарушению

заживления и ремоделированию сердца. По мере прогрессирования заболевания МФ могут переходить в М2-тип, который участвует в заживлении тканей. Однако при хроническом воспалении этот процесс нарушается, что способствует прогрессированию СН и атеросклероза [41].

**Артериальная ригидность как маркер сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза при ревматоидном артрите и системной красной волчанке**

Существующие стандартные методы определения риска развития ССЗ основаны на выявлении и оценке традиционных факторов риска. Однако большинство случаев ССО развивается у больных РА и СКВ с низким/умеренным риском, [3] поэтому актуален вопрос поиска новых суррогатных предикторов их возникновения на ранней стадии доклинического поражения сердечно-сосудистой системы и выбора терапевтической тактики в дальнейшем.

Особое внимание привлекают предикторы субклинического поражения сосудов — кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, увеличение жесткости магистральных сосудов, повышение центрального аортального давления, снижение лодыжечно-плечевого индекса [42]. Рекомендации Американской кардиологической ассоциации по улучшению и стандартизации исследований артериальной ригидности (АР) определяют важную роль измерения ригидности магистральных артерий для оценки риска развития ССЗ и для определения прогноза у пациентов, уже страдающих ССЗ [43]. Измерение АР и центрального давления рекомендуют в качестве одного из методов стратификации сердечно-сосудистого риска пациентам, у которых поражение органов-мишеней не было выявлено рутинными методами, а также пациентам с промежуточным риском по шкале Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE). Результаты многоцентровых исследований демонстрируют, что определение АР у пациентов с ИВРЗ является одним из вспомогательных методов диагностики ССЗ [44, 45]. Согласно мнению российских экспертов, при определении АР в клинической практике наиболее востребованными диагностическими методами являются методики по оценке скорости пульсовой волны (СПВ; м/с) и ее вариаций, включая каротидно-фemorальную СПВ (кфСПВ; м/с) и определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI, cardio-ankle vascular index) [46].

Повышение АР наблюдается уже на ранних стадиях ССЗ и рассматривается как независимый фактор риска ССО, приводящий к систолической гипертензии и повышению пульсового давления в микроциркуляторном русле органов-мишеней [47, 48]. АР зависит от функциональных (эндотелиальная дисфункция) и структурных изменений (выраженность атеросклеротического поражения, скорость изменения эластина, увеличение содержания коллагена). Указанные изменения ассоциированы с вазоактивными гормонами, острофазовыми показателями (С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), продуктами оксидативного стресса, функциональной активностью сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток [47].

Перспективные данные о точности диагностики АР у больных ИВРЗ ограничены. Подавляющее большинство существующих исследований являются одномоментными.

В связи с этим интерес представляют два проспективных исследования. В работе E. Ikdahl и соавт. [49], включающей 138 пациентов с РА, наблюдавшихся в течение 6 лет, для определения кфСПВ и индекса аугментации (AIx) были изучены сосудистые биомаркеры жесткости артерий, проведены клинические и лабораторные обследования. Развитие инфаркта миокарда, стентирование коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование через 5,5 лет было зафиксировано в 7,2% случаев. Пациенты с РА исходно имели значительно более высокий уровень кфСПВ ( $p < 0,001$ ), более высокий AIx ( $p = 0,04$ ) по сравнению с теми, у кого не было ССЗ во время наблюдения. В регрессионном анализе отмечено, что предикторами ССЗ являлись кфСПВ, возраст и применение ГК, в то время как значения AIx не были связаны с развитием ССО.

В другом исследовании G. Cioffi и соавт. [50] для определения прогностической роли жесткости аорты проанализировали 226 пациентов с РА и 226 здоровых лиц контрольной группы. У 41% пациентов с РА артериальная ригидность была выше, чем в контроле. У 26 пациентов, имеющих высокие показатели АР, при дальнейшем наблюдении в течение 12 месяцев диагностированы ССЗ — ишемия миокарда, фибрилляция предсердий. На основании этого авторы предположили ключевую роль АР в развитии неблагоприятного клинического исхода.

В ряде исследований на небольших выборках показана связь активности РА, продолжительности заболевания и возраста с СПВ [51]. Повышенный уровень СРБ и высокая активность РА по DAS-28 сопровождалась более высокими показателями АР вследствие структурных и функциональных изменений сосудистой стенки [52]. Длительность заболевания была одним из предикторов повышения АР даже при отсутствии признаков ССЗ [53].

Противоревматическая терапия также влияет на состояние сосудистой стенки. Было показано статистически значимое снижение АР, измеренной по СПВ, у пациентов, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$  [54]. При этом анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, несмотря на его эффективность в уменьшении активности заболевания и улучшении липидного профиля, не оказывал существенного влияния на АР после 6 и 12 месяцев лечения [55, 56].

На основании имеющихся данных можно предположить, что АР статистически значимо увеличивается у пациентов с РА. В то же время данные о ее связи с маркерами активности и длительностью РА противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

У пациентов с СКВ СПВ была выше, чем в контрольной группе [57, 58]. После поправки на артериальную гипертензию и сахарный диабет эти различия сохранялись. По данным F.M. Ding и соавт. [58], пациенты с СКВ подвергаются риску ССЗ в более раннем возрасте: прирост СПВ для каждой возрастной группы (<25 лет, 25–34 года, 35–45 лет и >45 лет) у них составил 61, 132 и 155 см/с, а в контроле — 30, 52 и 121 см/с соответственно ( $p < 0,05$ ). В самой молодой группе до 25 лет статистически значимых различий не было. Многофакторный анализ показал, что возраст, артериальное давление (АД), СОЭ, прием преднизолона и активность СКВ были связаны с АР. Самое значимое влияние на нее оказывали возраст, АД, длительность заболевания и высокая активность СКВ по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). При этом снижение активности привело к снижению АР. T. Du и соавт. [59] подтвердили, что контроль

активности СКВ может улучшить состояние сосудистой стенки. Однако имеются и другие исследования, где после корректировки на факторы риска разница между двумя группами была незначительной [60].

При оценке АР у больных СКВ по индексу АІх была выявлена положительная корреляция АР с возрастом, АД, маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6), оценке по шкале SCORE, уровнем IgM антител кардиолипину и содержанием ЛПВП [61]. Кроме того, лечение пациентов с СКВ противомалерийными препаратами ассоциировано с низкими значениями АІх и благоприятным липидным профилем (более высоким уровнем ЛПВП).

### Глобальная продольная деформация миокарда – ранний маркер поражения сердца

В последнее десятилетие для раннего выявления поражения сердечно-сосудистой системы стала использоваться методика эхокардиографии с отслеживанием спеклов (STE, speckle-tracking echocardiography). Это неинвазивный метод визуализации, который позволяет оценить функцию предсердных и желудочковых камер независимо от угла сканирования в трех плоскостях (продольной, циркулярной и радиальной). Основу данной методики составляет отслеживание траектории движения (tracking) акустических маркеров (speckle) в В-режиме с последующим компьютерным моделированием [62]. STE может использоваться для диагностики доклинической стадии дисфункции миокарда с помощью оценки глобальной продольной деформации миокарда (ГПДМ), что очень важно в скрининге ССЗ у пациентов с ИВРЗ.

Для оценки ГПДМ и ее прогностической роли в развитии ССЗ А. Lo Gullo и соавт. [63] проспективно наблюдали 209 пациентов с РА. Снижение ГПДМ было выявлено у 51 больного РА и у 3 пациентов контрольной группы. Оно сопровождалось дислипидемией и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), более высокой массой ЛЖ. В течение 16 месяцев наблюдения сердечно-сосудистые события, потребовавшие госпитализации, произошли в 14 случаях. Множественный регрессионный анализ Кокса показал, что снижение ГПДМ было независимо связано с госпитализацией по поводу ССЗ.

В исследовании М. Brahmi и соавт. [64] у пациентов с РА для прогнозирования ССЗ сравнивали ГПДМ и фракцию выброса ЛЖ. Было показано, что ГПДМ имеет более высокую прогностическую ценность и коррелирует с активностью заболевания, числом болезненных суставов, уровнем СРБ [64]. В когортном исследовании В.В. Logstrup и соавт. [65] после двух лет наблюдения у пациентов с РА, ранее не получавших терапию и позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, диагностировались более выраженные изменения функции ЛЖ, оцениваемые по ГПДМ. Это указывает на косвенное

влияние этих антител на кардиальную функцию. М. Naseem и соавт. [66], пытались оценить влияние активности заболевания на ГПДМ у пациентов с РА без ССЗ. У пациентов, имеющих среднюю и высокую активность заболевания показатели ГПДМ ( $-18,99 \pm 1,58\%$ ) были хуже, чем у больных с низкой активностью или ремиссией ( $-21,95 \pm 1,69\%$ ).

Ряд исследований направлены на изучение влияния различных методов терапии РА на функцию миокарда. При использовании генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ у больных РА в течение 12 месяцев выявлено снижение активности заболевания, что приводило к улучшению показателей ГПДМ ЛЖ и замедлению прогрессирования дисфункции миокарда [67].

Подобные результаты получены в метаанализе, включающем 9 исследований. В группах СКВ отмечалось статистически значимое снижение показателей ГПДМ по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). При использовании регрессионной модели обнаружено, что женский пол и наличие артериальной гипертензии оказывают влияние на параметры ГПДМ и разница между пациентами и контрольной группой меньше. Авторы предположили, что пациенты с СКВ имеют ранние сердечно-сосудистые нарушения [68].

Указанные результаты свидетельствуют о ранних проблемах, связанных с нарушениями сократительной способности миокарда у больных РА и СКВ, обусловленных аутоиммунным воспалением. Эхокардиография с применением метода speckle tracking может использоваться как скрининговый метод для выявления поражения миокарда на доклинической стадии. Фармакологический контроль активности основного заболевания может улучшить функцию миокарда.

### Заключение

В связи с наличием про- и противовоспалительных свойств, изменений дифференцировки и активации макрофаги могут играть важную роль в развитии ИВРЗ и ССЗ.

Уточнение взаимосвязи провоспалительной активации моноцитов с ранними сердечно-сосудистыми нарушениями у больных СКВ и РА может способствовать пониманию единых патогенетических механизмов при ИВРЗ и ССЗ.

*Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 24-15-00227.*

### Прозрачность исследования

*Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Автор не получал гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
2. Ma WT, Gao F, Gu K, Chen DK. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front Immunol*. 2021;12:71140. doi: 10.3389/fimmu.2021.01140
3. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: A population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022; 400(10354):733-743. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01349-6

4. Rezuş E, Macovei LA, Burlui AM, Cardoneanu A, Rezuş C. Ischemic heart disease and rheumatoid arthritis—two conditions, the same background. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1042. doi: 10.3390/life11101042
5. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):486–493. [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):486–493 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493
6. Sircana MC, Erre GL, Castagna F, Manetti R. Crosstalk between inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Is there a common basis? *Life (Basel)*. 2024;14(6):716. doi: 10.3390/life14060716
7. Chen S, Saeed AFUH, Liu Q, Jiang Q, Xu H, Xiao GG, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):207. doi: 10.1038/s41392-023-01452-1
8. Yang S, Zhao M, Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1080310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080310
9. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(12):953–964. doi: 10.1038/nri1733
10. Сарбаева НН, Пономарева МН, Милякова МН. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки*. 2016;11(1):9–17. [Sarbaeva NN, Ponomareva JV, Milyakova MN. Macrophages: Diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes and Cells*. 2016;11(1):9–17. (In Russ.)].
11. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6425–6440. doi: 10.1002/jcp.26429
12. Васильева ЕФ, Брусов ОС. Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1. *Психиатрия*. 2020;18(3):76–85. [Vasilyeva EF, Brusov OS. The role of monocytes cellular and molecular mechanisms in the development of systemic immune inflammation. Part 1. *Psychiatry (Moscow)*. 2020;18(3):76–85 (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85
13. Huang X, Li Y, Fu M, Xin HB. Polarizing macrophages *in vitro*. *Methods Mol Biol*. 2018;1784:119–126. doi: 10.1007/978-1-4939-7837-3\_12
14. Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ, Ng J, Nakazawa KR, Daulton JW, et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*. 2014;35(15):4477–4488. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.02.012
15. Abdelaziz MH, Abdelwahab SF, Wan J, Cai W, Huixuan W, Jianjun C, et al. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma. *J Transl Med*. 2020;18(1):58. doi: 10.1186/s12967-020-02251-w
16. Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, Rong XL, Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol*. 2019;106(2):345–358. doi: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR
17. Wang Q, Ni H, Lan L, Wei X, Xiang R, Wang Y. Fra-1 proto-oncogene regulates IL-6 expression in macrophages and promotes the generation of M2d macrophages. *Cell Res*. 2010;20(6):701–712. doi: 10.1038/cr.2010.52
18. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*. 2018;154(2):186–195. doi: 10.1111/imm.12910
19. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):653–667. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256
20. Li Y, Lee PY, Reeves WH. Monocyte and macrophage abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58(5):355–364. doi: 10.1007/s00005-010-0093-y
21. Chalmers SA, Chitu V, Herlitz LC, Sahu R, Stanley ER, Putterman C. Macrophage depletion ameliorates nephritis induced by pathogenic antibodies. *J Autoimmun*. 2015;57:42–52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.007
22. Kuriakose J, Redecke V, Guy C, Zhou J, Wu R, Ippagunta SK, et al. Patrolling monocytes promote the pathogenesis of early lupus-like glomerulonephritis. *J Clin Invest*. 2019;129(6):2251–2265. doi: 10.1172/JCI125116
23. Labonte AC, Kegerreis B, Geraci NS, Bachali P, Madamanchi S, Robl R, et al. Identification of alterations in macrophage activation associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208132. doi: 10.1371/journal.pone.0208132
24. Ma C, Xia Y, Yang Q, Zhao Y. The contribution of macrophages to systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2019;207:1–9. doi: 10.1016/j.clim.2019.06.009
25. Sung SJ, Ge Y, Dai C, Wang H, Fu SM, Sharma R, et al. Dependence of glomerulonephritis induction on novel intraglomerular alternatively activated bone marrow-derived macrophages and Mac-1 and PD-L1 in lupus-prone NZM2328 mice. *J Immunol*. 2017;198(7):2589–2601. doi: 10.4049/jimmunol.1601565
26. Katsiari CG, Lioussis SN, Sfrikakis PP. The pathophysiological role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: A reappraisal. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(6):491–503. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.002
27. Niu XL, Feng D, Hao S, KuangXY, Wu Y, Zhu GH, et al. The significance of M1/M2 macrophage-like monocytes in children with systemic lupus erythematosus. *Eur J Inflammation*. 2019;17. doi: 10.1177/2058739218824463
28. Hannemann N, Apparailly F, Courties G. New insights into macrophage heterogeneity in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105091. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105091
29. Maruotti N, Cantatore FP, Crivellato E, Vacca A, Ribatti D. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol*. 2007;22:581–586. doi: 10.14670/HH-22.581
30. Gent YY, Ahmadi N, Voskuyl AE, Hoetjes N, van Kuijk C, Britsemmer K, et al. Detection of subclinical synovitis with macrophage targeting and positron emission tomography in patients with rheumatoid arthritis without clinical arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2145–2152. doi: 10.3899/jrheum.140059
31. Corvaisier M, Delneste Y, Jeanvoine H, Preisser L, Blanchard S, Garo E, et al. IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation. *PLoS Biol*. 2012;10(9):e1001395. doi: 10.1371/journal.pbio.1001395
32. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):71–82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatropova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71–82 (In Russ.)]. doi: 14412/1995-4484-2010-1420
33. Soler Palacios B, Estrada-Capetillo L, Izquierdo E, Criado G, Nieto C, Municio C, et al. Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A-dependent pro-inflammatory profile. *J Pathol*. 2015;235(3):515–526. doi: 10.1002/path.4466
34. Dongsheng Z, Zhiguang F, Junfeng J, Zifan L, Li W. Cyclophilin A aggravates collagen-induced arthritis via promoting classically activated macrophages. *Inflammation*. 2017;40(5):1761–1772. doi: 10.1007/s10753-017-0619-0
35. Wu J, He S, Song Z, Chen S, Lin X, Sun H, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1185587. doi: 10.3389/fimmu.2023.1185587
36. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1082. doi: 10.3390/ijms25021082
37. Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1510–1519. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311998
38. Guzmán-Martínez G, Marañón C, CYTED RIBLES Network. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in sys-

- temic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers. *Front Immunol.* 2022;13:974826. doi: 10.3389/fimmu.2022.974826
39. Porsch F, Binder CJ. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(11):780-807. doi: 10.1038/s41569-024-01045-7
  40. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849-863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0
  41. Sansonetti M, Al Soodi B, Thum T, Jung M. Macrophage-based therapeutic approaches for cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol.* 2024;119(1):1-33. doi: 10.1007/s00395-023-01027-9
  42. Semalulu T, Tago A, Zhao K, Tselios K. Managing cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: Considerations for the clinician. *Immunotargets Ther.* 2023;12:175-186. doi:10.2147/ITT.S377076
  43. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033
  44. Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfrikakis PP. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: The paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1890. doi: 10.3390/ijms19071890
  45. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. Inflammation and arterial stiffness in humans. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):381-390. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.011
  46. Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ, Котовская ЮВ, Милиагин ВА, Олейников ВЭ, и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19. [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
  47. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of arterial stiffening: From mechanotransduction to epigenetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1055-1062. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313129
  48. Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(5):38-47. [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Arteries rigidity – integral index of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(5):38-47 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-587
  49. Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, Olsen IC, Berg IJ, Hisdal J, et al. Predictive value of arterial stiffness and subclinical carotid atherosclerosis for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1622-1630. doi: 10.3899/jrheum.160053
  50. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, Dalbeni A, Orsolini G, Adami S, et al. Clinical profile and outcome of patients with rheumatoid arthritis and abnormally high aortic stiffness. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(17):1848-1859. doi: 10.1177/2047487316649762
  51. Youssef G, Allam NT, Gaber W, Afifi A, Hesham D. Increased arterial stiffness in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity: A cross sectional study. *Egypt Heart J.* 2018;70(1):35-40. doi: 10.1016/j.ehj.2017.11.002
  52. Botta E, Meroño T, Saucedo C, Martín M, Tetzlaff W, Sorroche P, et al. Associations between disease activity, markers of HDL functionality and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2016;251:438-444. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.009
  53. Vázquez-Del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, Chavarría-Avila E, Cardona-Muñoz E, Ramos-Becerra C, Alanís-Sánchez A, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: A cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7862. doi: 10.1097/MD.00000000000007862
  54. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, Joshi FR, Ostör AJ, Hall FC, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2012;126(21):2473-2480. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120410
  55. Mathieu S, Pereira B, Dubost JJ, Lusson JR, Soubrier M. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1107-1111. doi: 10.1093/rheumatology/kes006
  56. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, Luchikhina EL, Karateev DE, Volkov AV, et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):202-207. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202
  57. Ammar W, Taha M, Baligh E, Osama D. Assessment of vascular stiffness using different modalities in patients with systemic lupus erythematosus: A case control study. *Egypt Heart J.* 2020;72(1):24. doi: 10.1186/s43044-020-00062-4
  58. Ding FM, Li M, Yang X, Ye Y, Kang L, Pang H, et al. Accelerated age-related arterial stiffness in systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(8):426-433. doi: 10.1097/RHU.0000000000000432
  59. Du T, Pang H, Ding F, Ye Y, Li M, Yang X, et al. Reduction in SLEDAI is associated with improved arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23184. doi: 10.1097/MD.00000000000023184
  60. Tziomalos K, Gkougkourelas I, Sarantopoulos A, Bekiari E, Makri E, Raptis N, et al. Arterial stiffness and peripheral arterial disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2017;37(2):293-298. doi: 10.1007/s00296-016-3610-4
  61. Parra S, Lopez-Dupla M, Ibarretxe D, de Las Heras M, Amigó N, Català A, et al. Patients with systemic lupus erythematosus show an increased arterial stiffness that is predicted by IgM anti- $\beta_2$ -glycoprotein I and small dense high-density lipoprotein particles. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(1):116-125. doi: 10.1002/acr.23594
  62. Никифоров ВС, Никищенкова ЮВ. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2):248-255. [Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):248-255 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
  63. Lo Gullo A, Rodríguez-Carrio J, Gallizzi R, Imbalzano E, Squadraro G, Mandraffino G. Speckle tracking echocardiography as a new diagnostic tool for an assessment of cardiovascular disease in rheumatic patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):327-340. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.005
  64. Brahm M, Amor HH, Sarraj R, Touil I, Kraiem S, Rouabhia R, et al. Echocardiography coupled with strain method in the screening for cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2024;20(1):72-81. doi: 10.2174/1573397119666230727111601
  65. Løgstrup BB, Masic D, Laurbjerg TB, Blegvad J, Herly M, Kristensen LD, et al. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: A cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(6):432-440. doi: 10.1080/03009742.2016.1249941
  66. Naseem M, Samir S, Ibrahim IK, Khedr L, Shahba AAE. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity. *J Saudi Heart Assoc.* 2019;31(1):41-49. doi: 10.1016/j.jsha.2018.10.001
  67. Горбунова ЮН, Кириллова ИГ, Попкова ТВ, Диатроптов МЕ, Невретдинов ТИ, Лиля АМ. Динамика глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и уровня биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты

или ингибиторы Янус-киназ. *Современная ревматология*. 2023;17(5):36-42. [Gorbunova YN, Kirillova IG, Popkova TV, Diatropov ME, Nevretdinov TI, Lila AM. Dynamics of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium and blood biomarker levels in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs or Janus

kinase inhibitors. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):36-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-36-42  
68. 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

Шальгина М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-7334>

# Эффективность и безопасность быстрой эскалации дозы метотрексата при ревматоидном артрите (результаты многоцентрового исследования «МЕТЕОР»)

В.Н. Амирджанова<sup>1</sup>, Е.Ю. Полищук<sup>1</sup>, О.Н. Аношенкова<sup>2</sup>, И.Б. Виноградова<sup>3</sup>, Е.В. Зонова<sup>4</sup>, Л.В. Иванова<sup>5</sup>, Р.Р. Самигуллина<sup>6</sup>, Т.С. Сальникова<sup>7</sup>, Е.Л. Шахраманова<sup>1</sup>, Е.И. Шмидт<sup>8</sup>, С.П. Якупова<sup>9</sup>, А.М. Лила<sup>1,10</sup>, Е.Л. Насонов<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>ОГАУЗ «Томская

областная клиническая больница»

634063, Российская Федерация, Томск, ул. Ивана Черных, 96, стр. 1

<sup>3</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница

432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО

«Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>5</sup>БУЗ УР

«Республиканский клино-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»

426009, Российская Федерация, Ижевск, ул. Ленина, 87б

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России 198015, Российская Федерация,

Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>7</sup>ГУЗ ТО «Тюльская областная клиническая больница»

**Цель** исследования — анализ эффективности и переносимости подкожного (пк) метотрексата (МТ) у больных ревматоидным артритом (РА) с высокой активностью заболевания при быстрой эскалации дозы; оценка их качества жизни (КЖ) в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В исследование включено 105 пациентов, преимущественно женщин, с достоверным диагнозом РА с высокой активностью заболевания (DAS-28 (Disease Activity Score 28)  $\geq 5,1$ ) в возрасте 18 лет и старше и неэффективностью предшествующей терапии пероральным МТ в течение не менее 6 месяцев или не получавших МТ. Пк МТ (Метортрит; S.C. Rompharm Company S.R.L, Румыния) назначался в дозе 15 мг/нед. В течение первого месяца терапии 1 раз в неделю проводилась быстрая эскалация дозы пк МТ на 2,5 мг/нед., до 22,5 мг/нед., далее при недостаточном ответе доза пк МТ могла быть увеличена до 25 мг/нед. Оценка эффективности терапии, функционального статуса, КЖ проводилась через 4–12–18–24 недели.

**Результаты.** После быстрой эскалации дозы пк МТ в течение первого месяца исследования на всех этапах наблюдения отмечалось быстрое снижение активности заболевания с уменьшением средних значений всех стандартных индексов (DAS-28 — с  $5,8 \pm 0,75$  до  $2,93 \pm 1,05$ ; CDAI (Clinical Disease Activity Score) — с  $30,13 \pm 8,33$  до  $7,08 \pm 6,07$ ; SDAI (Simplified Disease Activity Score) — с  $32,78 \pm 9,64$  до  $7,48 \pm 6,53$ ), а также индекса активности, который оценивался самими больными (RAPID-3, Routine Assessment of Patient Index Data 3), с  $16,18 \pm 4,60$  до  $5,56 \pm 4,66$  ( $p < 0,05$ ). Число больных с высокой активностью заболевания по DAS-28 к 4-й неделе терапии снизилось в 2 раза (до 46,2%), через 12 недель их оставалось 13,3%, а к 24-й неделе высокая активность сохранялась лишь у 4,4% пациентов. Отмечалось выраженное уменьшение интенсивности боли в среднем с  $65,6 \pm 13,07$  до  $20,5 \pm 17,1$  мм ( $p < 0,001$ ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), что способствовало улучшению функционального состояния: индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire) снизился в среднем с  $1,47 \pm 0,65$  до  $0,64 \pm 0,52$ . Популяционные показатели функционального состояния (HAQ  $\leq 0,5$ ) к 24-й неделе терапии отмечались у 48,9% пациентов. Уменьшение уровня усталости (с  $6,25 \pm 7,04$  до  $1,81 \pm 1,71$  см по ВАШ;  $p < 0,001$ ) сопровождалось снижением оценки тревоги (с  $7,47 \pm 4,03$  до  $2,36 \pm 2,72$ ;  $p < 0,001$ ) и депрессии (с  $7,77 \pm 3,84$  до  $2,50 \pm 2,56$ ;  $p < 0,001$ ) по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), а также улучшением сна. Популяционные показатели КЖ по индексу EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions) к 24-й неделе исследования имели 45% больных. Глюкокортикоиды (ГК) были полностью отменены у 2/3 больных. Пациенты, не получавшие ГК, к 24-й неделе имели более низкие значения индексов активности, чем те, кто их принимал: DAS-28 составлял в среднем  $2,7 \pm 0,1$  и  $3,4 \pm 0,2$ , CDAI —  $6,0 \pm 0,3$  и  $10,2 \pm 0,1$ , SDAI —  $6,4 \pm 0,2$  и  $10,9 \pm 0,3$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Пациенты, получавшие и не получавшие ГК, имели одинаковое число неблагоприятных реакций (НР) ( $p > 0,05$ ), однако число инфекций у больных, получающих ГК, было статистически значимо выше (9,5% и 0% соответственно;  $p = 0,009$ ). Необходимость в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в начале исследования была у 93,2% больных — в среднем 21,1 дня в месяц; через 24 недели она сохранялась у 54,4% пациентов в среднем 3,8 дня в месяц. В целом профиль безопасности пк МТ был приемлемым.

**Заключение.** При высокой активности РА тактика начала терапии с пк введения МТ по 15 мг в неделю и быстрая эскалация его дозы на 2,5 мг еженедельно до 22,5–25 мг/нед. позволяет достичь целей терапии к 3-му месяцу у 17,8%, а к 6-му месяцу — у 54,5% больных, быстро улучшить КЖ, уменьшить боль, снизить дозу ГК или полностью их отменить уже к 3-му месяцу терапии, в 7 раз снизить необходимость в приеме НПВП при приемлемом уровне безопасности терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метотрексат, метортрит

**Для цитирования:** Амирджанова ВН, Полищук ЕЮ, Аношенкова ОН, Виноградова ИБ, Зонова ЕВ, Иванова ЛВ, Самигуллина РР, Сальникова ТС, Шахраманова ЕЛ, Шмидт ЕИ, Якупова СП, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность быстрой эскалации дозы метотрексата при ревматоидном артрите (результаты многоцентрового исследования «МЕТЕОР»). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):55–63.

## EFFICACY AND SAFETY OF RAPID DOSE ESCALATION OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. RESULTS OF THE MULTICENTER “METEOR” STUDY

Vera N. Amirjanova<sup>1</sup>, Elena Yu. Polishchuk<sup>1</sup>, Olga N. Anoshenkova<sup>2</sup>, Irina B. Vinogradova<sup>3</sup>, Elena V. Zonova<sup>4</sup>, Larisa V. Ivanova<sup>5</sup>, Ruzana R. Samigullina<sup>6</sup>, Tatiana S. Salknikova<sup>7</sup>, Elena L. Shakhramanova<sup>1</sup>, Evgeniya I. Shmidt<sup>8</sup>, Svetlana P. Yakupova<sup>9</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,10</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>

**The aim** of the study — to analyze the effectiveness and tolerability of subcutaneous methotrexate (sc MTX) (Metorthrit; S.C. Rompharm Company S.R.L) in patients with rheumatoid arthritis (RA) with high disease activity and rapid dose escalation, to assess their quality of life (QoL) in real clinical practice.

# МЕТОРТРИТ



Метотрексат, раствор для инъекций 10 мг/мл  
в преднаполненных шприцах

- «Золотой стандарт» терапии ревматоидного, псориатического и юношеского артрита
- 10 дозировок с шагом 2,5 мг для индивидуального подхода к лечению каждого пациента
- Лучшая переносимость
- Цветовая маркировка доз
- Производится в ЕС



7,5 мг

10 мг

12,5 мг

15 мг

17,5 мг

20 мг

22,5 мг

25 мг

27,5 мг

30 мг

Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.РЛ., Румыния  
Представитель производителя в РФ: ООО «Ромфарма»  
123290, г. Москва, Причальный проезд, д.2  
тел.: (495) 269-00-39, (495) 787-78-44  
e-mail: info@rompharm.ru  
www.rompharma.ru, www.rumalon.ru, www.gialurom.ru



Реклама

300053, Российская Федерация, Тула, ул. Яблочкова, 1а  
 8ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»  
 117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8  
 9ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49  
 10ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России  
 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

1V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
 2Tomsk Regional Clinical Hospital 634063, Russian Federation, Tomsk, Ivana Chernykh str., 96, build. 1  
 3Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Tretyego Internatsionala str., 7  
 4Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52  
 5Republican Clinical Diagnostic Centre of the Ministry of Healthcare of the Udmurt Republic 426009, Russian Federation, Izhevsk, Lenina str., 87B  
 6North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Material and methods.** The study included 105 patients, mostly women, with a reliable diagnosis of RA with high disease activity (DAS-28 (Disease Activity Score 28)  $\geq 5.1$ ) aged 18 years and older and ineffectiveness of previous oral MTX therapy for at least 6 months or who had not received MTX. Sc MTX therapy was started at a dose of 15 mg/weekly. During the first month of therapy, a rapid escalation of the sc MTX dose of 2.5 mg/week was performed once a week, until the dose of 22.5 mg/week was reached, then, with insufficient response, the dose of sc MTX could be increased to 25 mg/week. The evaluation of the effectiveness of therapy, functional status, and QoL was carried out after 4–12–18–24 weeks.

**Results.** After a rapid escalation of the sc MTX dose during the first month of the study, at all stages of follow-up, a rapid decrease in disease activity was noted for all standard indices (DAS-28 – from  $5.8 \pm 0.75$  to  $2.93 \pm 1.05$ ; CDAI (Clinical Disease Activity Score) – from  $30.13 \pm 8.33$  to  $7.08 \pm 6.07$ ; SDAI (Simplified Disease Activity Score) – from  $32.78 \pm 9.64$  to  $7.48 \pm 6.53$ ) and the activity index, which was evaluated by the patients themselves (RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) from  $16.18 \pm 4.6$  to  $5.56 \pm 4.66$ ;  $p < 0.05$ ). The number of patients with high disease activity according to DAS-28 decreased by 2 times by the week 4 of therapy (to 46.2%), after 12 weeks they remained 13.3%, and by week 24 high activity remained only in 4.4% of patients. There was a marked decrease in pain from  $65.6 \pm 13.07$  to  $20.5 \pm 17.1$  mm in VAS (Visual Analogue Score) ( $p < 0.001$ ), which contributed to an improvement in the functional state: the HAQ (Health Assessment Questionnaire) index decreased on average from  $1.47 \pm 0.65$  to  $0.64 \pm 0.52$  points. Population indicators of functional status (HAQ  $\leq 0.5$ ) by the week 24 of therapy were observed in 48.9% of patients. A decrease in the level of fatigue (from  $6.25 \pm 7.04$  to  $1.81 \pm 1.71$  cm according to VAS;  $p < 0.001$ ) was accompanied by a decrease in anxiety (from  $7.47 \pm 4.03$  to  $2.36 \pm 2.72$ ;  $p < 0.001$ ) and depression (from  $7.77 \pm 3.84$  to  $2.50 \pm 2.56$ ;  $p < 0.001$ ), as well as improved sleep. By the week 24 of the study, 45% of patients had population-based indicators of QoL according to the EQ-5D index. Glucocorticoids (GC) were completely eliminated in 2/3 of the patients. Patients who did not receive GC had lower disease activity by 24 weeks in all indices: DAS-28 ( $2.7 \pm 0.1$  and  $3.4 \pm 0.2$ , respectively), CDAI ( $6.0 \pm 0.3$  and  $10.2 \pm 0.1$ ), SDAI ( $6.4 \pm 0.2$  and  $10.9 \pm 0.3$ ) ( $p < 0.05$ ). Patients receiving and not receiving GC had the same number of adverse reactions ( $p > 0.05$ ), however, the number of infections in patients receiving GC was significantly higher (9.5% and 0.0%, respectively;  $p = 0.009$ ). The need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the beginning of the study was in 93.2% of patients on average 21.1 days per month, after 24 weeks, the need for NSAIDs was in 54.4% of patients on average 3.8 days per month. In general, the safety profile of MTX was acceptable.

**Conclusion.** With high RA activity, the tactics of starting therapy with sc MTX at a dose of 15 mg per week and a rapid escalation of its dose of 2.5 mg weekly to 22.5–25 mg/week, allows achieving therapy goals by 3 months in 17.8% of patients, and by 6 months in 54.5%, to quickly improve the QoL, reduce the level of pain, reduce the dose of GC by 3 months of therapy or completely cancel them, reduce the need for NSAIDs by 7 times with an acceptable level of therapy safety.

**Key words:** rheumatoid arthritis, methotrexate, subcutaneous methotrexate

**For citation:** Amirjanova VN, Polishchuk EYu, Anoshenkova ON, Vinogradova IB, Zonova EV, Ivanova LV, Samigullina RR, Salnikova TS, Shakhramanova EL, Shmidt EI, Yakupova SP, Lila AM, Nasonov EL. Efficacy and safety of rapid dose escalation of methotrexate in rheumatoid arthritis. Results of the multicenter “METEOR” study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):55–63 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-55-63

## Введение

Наряду с широким внедрением в лечение больных ревматоидным артритом (РА) новых эффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) базовая составляющая стратегии – активная ранняя терапия метотрексатом (МТ) – остается неизменной [1–4]. Применение высоких (по стандартам ревматологической практики) доз препарата способствует повышению эффективности терапии и уменьшению тяжести РА на популяционном уровне [5–7]. Одним из важных достоинств МТ является возможность подбора дозы и путей введения препарата (перорально или подкожно), что позволяет индивидуализировать лечение [5, 8].

В настоящее время можно считать доказанным, что подкожная форма (пк) МТ существенно превосходит его пероральные формы по биодоступности и фармакокинетическим параметрам при назначении в дозе  $> 15$  мг/нед. [8–11]. Повышение дозы МТ  $> 15$  мг/нед. при пероральном назначении не приводит к фактическому увеличению концентрации препарата в крови, в то время как при подкожном введении наблюдается ее существенный рост вплоть до дозы

25–30 мг/нед. Перевод больных РА с перорального на парентеральное применение МТ повышает концентрацию полиглутаматов в эритроцитах, что коррелирует со значительным увеличением его эффективности [12–14]. При этом, заменяя пероральный МТ на парентеральный, следует учитывать конверсию дозы: до 15 мг/нед. эти дозы эквивалентны; 20 мг перорального МТ соответствует 15 мг парентерального; 25 мг перорального МТ – 20 мг парентерального; 30 мг перорального МТ – 25 мг парентерального.

Тем не менее, рекомендации по применению МТ при РА нередко по-разному интерпретируются врачами. Это касается пути введения и скорости титрования дозы МТ, которая варьирует от 2,5 до 5 мг/нед. каждые 2, 4 или 6 нед. По данным метаанализа, быстрая эскалация дозы до 25–30 мг/нед. связана с более значительным клиническим эффектом, чем медленная, а более высокие начальные дозы МТ и начальное подкожное введение МТ показали лучшую эффективность, хотя клиническая эффективность и безопасность других схем при инициации терапии МТ были сопоставимы [5]. Рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR,

191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41  
<sup>7</sup>Tula Regional Clinical Hospital 300053, Russian Federation, Tula, Yablochkova str., 1A  
<sup>8</sup>City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 8  
<sup>9</sup>Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49  
<sup>10</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:** Амирджанова Вера Николаевна, [amirver@yandex.ru](mailto:amirver@yandex.ru)  
**Contacts:** Vera Amirjanova, [amirver@yandex.ru](mailto:amirver@yandex.ru)

**Поступила** 23.12.2024  
**Принята** 27.12.2024

European Alliance of Associations for Rheumatology) [1] предусматривают возможность более быстрого повышения дозы МТ на 2,5 мг один раз в неделю (в соответствии с относительной дозой 0,3 мг/кг массы тела для человека весом около 80 кг). При отсутствии факторов риска неблагоприятных лекарственных реакций (НР), таких как пожилой возраст, нарушение функции почек и печени, гематологические нарушения и др., лечение пациентов с активным РА (DAS-28 (Disease Activity Score 28)  $\geq 5,1$ ), рекомендуется начинать с введения пк МТ в дозе не менее 15 мг/нед. [3].

В этом плане особый интерес представляет пк МТ Метортрит, который выпускается в нескольких дозировках, что обеспечивает возможность плавной эскалации дозы по 2,5 мг: 7,5 мг (0,75 мл); 10 мг (1,0 мл); 12,5 мг (1,25 мл); 15 мг (1,5 мл); 17,5 мг (1,75 мл); 20 мг (2,0 мл); 22,5 мг (2,25 мл); 25 мг (2,5 мл).

Несмотря на наличие данных об эффективности и безопасности пк МТ у пациентов с РА, у практикующих ревматологов остаются вопросы о том, с какой дозы препарата необходимо начинать терапию при высокой активности заболевания, позволяет ли быстрая эскалация дозы в течение 4 недель на 2,5 мг/нед. достичь низкой активности заболевания или ремиссии и как быстро можно добиться целей терапии? Изменяются ли показатели состояния здоровья по мнению пациентов (PRO, patient-reported outcome) и их качество жизни (КЖ)? Спорным остается вопрос о назначении низких доз глюкокортикоидов (ГК) при инициации терапии пк МТ [15]. Действительно ли применение ГК в комбинации с пк МТ при РА позволяет повысить эффективность или улучшить переносимость терапии по сравнению с монотерапией МТ? Преимущества и недостатки различных схем применения МТ (дозы, форма препарата и др.) при РА требуют дальнейшего изучения. В связи с этим в 9 центрах РФ было инициировано исследование больных РА с высокой активностью заболевания «МЕТЕОР» (Расширенный мультицентровый анализ данных по эффективности и безопасности МЕТортрита при ревматоидном артрите в Российской популяции). Проект исследования был разработан Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России», исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

**Цель** исследования – анализ эффективности и переносимости подкожной формы метотрексата (Метортрит; S.C. Rompharm Company S.R.L, Румыния) у больных ревматоидным артритом с высокой активностью заболевания при быстрой эскалации дозы в реальной клинической практике.

## Материал и методы

В исследование включено 105 пациентов, преимущественно женщин (78,3%), с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)/EULAR 2010 г. [16] с высокой активностью заболевания (DAS-28  $\geq 5,1$ ) в возрасте 18 лет и старше с неэффективностью предшествующей терапии пероральным МТ не менее 6 мес. или не получавших МТ и подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с предшествующим применением ГИБП или ингибиторов Янус-киназы, а также пациенты, имеющие повышенную чувствительность к МТ и/или к любому другому компоненту препарата; выраженную почечную (клиренс креатинина  $< 20$  мл/мин) или печеночную недостаточность; нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности гипоплазию костного мозга, лейкопению, тромбоцитопению или клинически значимую анемию); иммунодефицит; тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания; язвы ротовой полости, язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в активной фазе; нуждающиеся в одновременном применении МТ с ацетилсалициловой кислотой; планирующие беременность и злоупотребляющие алкоголем.

Пк МТ (Метортрит) назначался в дозе 15 мг/нед. в соответствии с показаниями, утвержденными в инструкции по медицинскому применению препарата и решением лечащего врача. Пациенты были проинформированы о достоинствах терапии и возможных НР. В течение первого месяца терапии 1 раз в неделю проводилась быстрая эскалация (увеличение) разовой дозы пк МТ на 2,5 мг/нед. до 22,5 мг/нед. (первая неделя – 15 мг; вторая неделя – 17,5 мг; третья неделя – 20 мг; четвертая неделя – 22,5 мг).

Через 4, 12 или 18 недель при недостаточном ответе и сохранении высокой/умеренной активности заболевания по решению лечащего врача доза пк МТ могла быть увеличена до 25–30 мг/нед. Все пациенты получали фолиевую кислоту (5 мг/нед. однократно после каждого введения пк МТ через 24 часа).

Эффективность терапии, ее переносимость, функциональное состояние (по НАQ (Health Assessment Questionnaire)), КЖ (по EQ-5D ((European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions)), уровень тревоги и депрессии (по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)), сон, активность заболевания по RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) оценивались на каждом визите (через 4, 8, 12, 18 и 24 недели). При плохой переносимости МТ препарат отменялся или уменьшалась его доза. При инициации терапии пк МТ

по решению лечащего врача было возможно назначение небольших доз ГК (не более 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон).

При хорошем ответе на терапию доза ГК постепенно снижалась настолько быстро, насколько это было возможно, у ряда пациентов — до полной отмены к 3-му месяцу терапии. В исследовании было возможно проведение локальной инъекционной терапии (внутрисуставное или периартикулярное введение ГК) при обострении артрита.

Было рекомендовано проводить профилактику глюкокортикоидного остеопороза (ОП) у всех пациентов с РА, принимающих ГК (>3 месяцев в дозе >5 мг/день) препаратами кальция и витамина D3 и, при необходимости, лечение ОП.

### Результаты

Средний возраст больных составил 54,9±13,8 года, длительность заболевания варьировала от 1 года до 14 лет (в среднем 7,19±7,07 года); 87% больных были позитивны по ревматоидному фактору и 92,4% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду; II и III рентгенологические стадии РА отмечались у 48,9% и 29,3% соответственно, II функциональный класс — у 69,6% больных. 14,1% больных курили.

Внесуставные проявления выявлены у 23,9% больных: ревматоидные узелки — у 16,3%, полинейропатия — у 4,3%, синдром Шегрена — у 3,3%. В 42,4% случаев наблюдались осложнения РА, включая вторичный остеоартрит (ОА) у 22,8% больных, генерализованный остеопороз (ОП) — у 6,5%, остеонекроз головки бедренной кости — у 1,1% и их сочетания: вторичный ОА с генерализованным ОП — у 9,8%; вторичный ОА с генерализованным ОП и остеонекрозом — 1,1%; вторичный ОА с туннельными синдромами — у 1,1%.

Наиболее частой коморбидной патологией были сердечно-сосудистые заболевания — гипертоническая болезнь (39,1%) и ишемическая болезнь сердца (5,4%), а также заболевания ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (7,6%), хронический гастрит (12,0%). Заболевания щитовидной железы выявлены у 10,9%, сахарный диабет 2-го типа — у 5,4%, гематологические нарушения — у 4,3%, патология почек — у 1,1% пациентов. Ни у одного больного не было патологии печени или повышения уровня трансаминаз.

У всех пациентов было большое число болезненных (в среднем 11,1±4,1) и припухших (7,2±3,5) суставов, выраженные боли в суставах (в среднем 65,5±13,0 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), высокие лабораторные показатели воспалительной активности: средний уровень С-реактивного белка (СРБ) — 29,7±25,1 мг/л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестегрену — 40,3±17,9 мм/ч, что отражалось на индексах активности. DAS-28 составлял

в среднем 5,80±0,75; CDAI (Clinical Disease Activity Score) — 30,13±8,33; SDAI (Simplified Disease Activity Score) — 32,78±9,64; RAPID-3 — 16,8±4,58.

Функциональный индекс HAQ соответствовал выраженным нарушениям функционального состояния и составлял в среднем 1,47±0,65 балла. Пациенты также имели низкое КЖ. Индекс EQ-5D составлял в среднем 0,34±0,29, усталость по ВАШ — 6,25±7,04 см, оценка тревоги по HADS — 7,47±4,03, депрессии по HADS — 7,77±3,84. Нарушения сна выявлены у 87% больных, у 22,8% из них значительные, а отсутствие сна из-за выраженных болей в суставах отмечалось у 6,5% пациентов.

До назначения пк МТ 43,5% больных получали пероральный МТ в дозе от 10 до 20 мг/нед. (13% — 10 мг/нед., 25% — 15 мг/нед., 2,2% — 17,5 мг/нед., 3,3% — 20 мг/нед.).

ГК внутрь получали 26,1% больных в дозах не более 10 мг/сут. (1,1% — 2,5 мг/сут.; 16,3% — 5,0 мг/сут.; 1,1% — 7,5 мг/сут.; 7,6% — 10,0 мг/сут.); 7,6% больных нуждались во внутрисуставном введении ГК. У 93,2% больных была необходимость в ежедневном постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в среднем в течение 21±9,9 дня.

После быстрой эскалации дозы пк МТ (Метортрит) (в течение первого месяца) до 22,5 мг/нед. на всех этапах исследования (4–12–18–24 нед.) отмечалось быстрое снижение активности заболевания по всем стандартным индексам (DAS28, CDAI, SDAI) и индексу RAPID-3 (табл. 1).

Число больных с высокой активностью заболевания по DAS-28 к 4-й неделе терапии снизилось в 2 раза (до 46,2%), через 12 недель их оставалось 13,3%, а к 24-й неделе высокая активность сохранялась лишь у 4,4% пациентов (рис. 1).

Согласно международным и российским рекомендациям по ведению больных РА, период, после которого возможна адекватная оценка эффективности и переносимости терапии, составляет 12 недель. К 12-й неделе исследования 17,8% больных достигли целей терапии: 5,6% имели низкую активность заболевания и 12,2% — клиниколабораторную ремиссию; к концу исследования (24 нед.) низкая активность или ремиссия были у 54,5% пациентов (у 27,8% и 36,7% соответственно). По сравнению с началом исследования, начиная с 12-й недели терапии, отмечался статистически значимый рост числа больных, достигших целей терапии — ремиссии или низкой активности заболевания ( $p<0,001$ ).

К 24-й неделе терапии индекс RAPID-3 снизился в среднем с 16,2±4,6 до 5,6±4,6 балла. Ремиссия по RAPID-3 ( $\leq 3$ ) отмечалась у 41,1%, низкая активность — у 20,0% пациентов. Целей терапии удалось достичь в 61,1% случаев. У 30% больных сохранялась умеренная, а у 8,9% — высокая активность по RAPID-3. Таким образом, пациенты оценивали частоту достижения целей терапии даже выше, чем врачи (61,1% и 54,5% соответственно).

Таблица 1. Динамика индексов активности ревматоидного артрита ( $n=105$ ;  $p<0,05$ ),  $M\pm\sigma$

Индексы активности	0	4 нед.	12 нед.	18 нед.	24 нед.
DAS-28	5,8±0,75	4,96±0,83	4,00±1,0	3,38±1,02	2,93±1,05
CDAI	30,13±8,33	20,51±7,45	13,40±7,56	9,56±6,61	7,08±6,07
SDAI	32,78±9,64	22,10±8,15	14,36±8,40	10,13±7,07	7,48±6,53
RAPID-3	16,18±4,6	12,3±4,17	9,02±4,58	7,32±4,52	5,56±4,66

Примечание: DAS-28 — Disease Activity Score 28; CDAI — Clinical Disease Activity Score; SDAI — Simplified Disease Activity Score; RAPID-3 — Routine Assessment of Patient Index Data 3



Рис. 1. Динамика активности заболевания и достижение целей терапии (по DAS-28) у больных ревматоидным артритом (n=105)

Таблица 2. Динамика показателей боли, усталости, тревоги, депрессии и качества жизни (n=105; p<0,001), M±σ

Показатели	0 нед.	4 нед.	12 нед.	18 нед.	24 нед.
Боль по ВАШ, мм	65,5±13,01	46,76±15,32	35,2±18,3	28,3±17,4	20,53±17,12
Усталость по ВАШ, см	6,25±7,04	4,02±1,68	2,89±1,82	2,31±1,79	1,81±1,71
Тревога по HADS	7,47±4,03	5,10±3,28	3,45±2,84	2,68±2,78	2,36±2,72
Депрессия по HADS	7,77±3,84	5,80±3,20	4,14±2,87	3,26±2,75	2,50±2,56
Индекс EQ-5D	0,34±0,29	0,54±0,20	0,64±0,17	0,71±0,18	0,78±0,23

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; EQ-5D – European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions

Довольно быстро отмечалось выраженное снижение боли в среднем с 65,6±13,07 до 20,5±17,1 мм по ВАШ (p<0,001), которое способствовало улучшению функционального состояния: индекс HAQ снизился в среднем с 1,47±0,65 до 0,64±0,52 балла (p<0,001). Популяционные показатели функционального состояния (HAQ≤0,5) к 4-й неделе терапии были у 15,2%, к 12-й неделе – у 27,8%, к 18-й неделе – у 29,9%, к 24-й неделе – у 48,9% пациентов. Уменьшение уровня усталости (в среднем с 6,25±7,04 до 1,81±1,71 см по ВАШ; p<0,001) сопровождалось снижением счета тревоги (в среднем с 7,47±4,03 до 2,36±2,72; p<0,001) и депрессии (с 7,77±3,84 до 2,50±2,56; p<0,001) по HADS, улучшением сна. В начале исследования нарушения сна были выявлены у 87% больных и варьировали от выраженных нарушений до полного отсутствия сна; к 24-й неделе нарушения сна отсутствовали у 70,8%, небольшие нарушения оставались у 29,2% пациентов (табл. 2; рис. 2).

Индекс КЖ EQ-5D быстро повышался – в среднем с 0,34±0,29 до 0,78±0,23 (p<0,001) при популяционной норме 1,0 – за счет уменьшения трудностей при ходьбе и уходе за собой, улучшения в привычной повседневной деятельности, уменьшения боли, симптомов тревоги и депрессии. Показатели КЖ, близкие к средним значениям (индекс EQ-5D≥0,52), после 4, 12, 18 и 24 недель лечения были зарегистрированы у 88,8%, 94,4%, 95,3% и 97,2% больных соответственно. Популяционные показатели КЖ к 24-й неделе исследования имели 45% больных.

Вопрос о назначении ГК при инициации терапии МТ остается спорным. 26,1% больных в исследовании получили небольшие дозы ГК еще до назначения пк МТ – в среднем 5,0 мг/сут. Пациентам, не получавшим ГК до начала

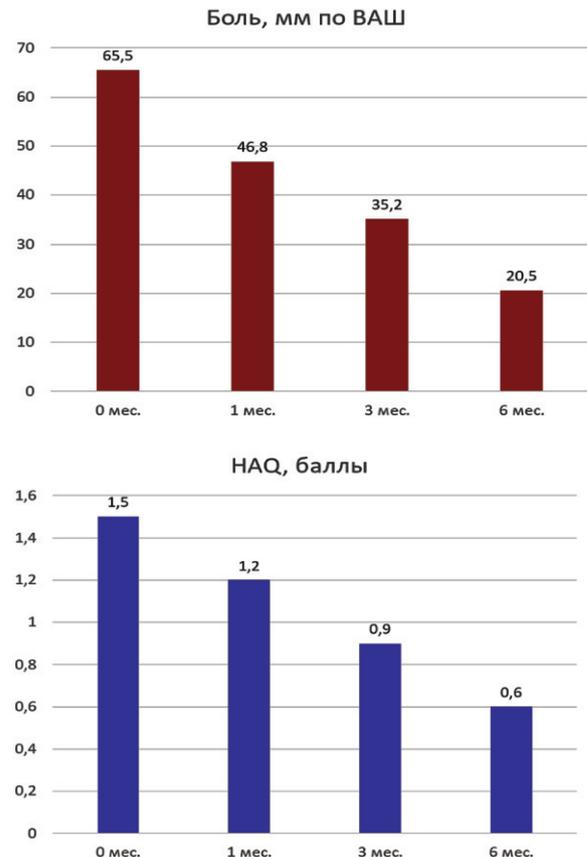


Рис. 2. Динамика боли и функционального состояния больных ревматоидным артритом: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HAQ – Health Assessment Questionnaire (для HAQ популяционная норма ≤0,05)

исследования, несмотря на высокую активность заболевания, эти препараты не назначались. Через 4 недели терапию ГК продолжали 25% больных, доза ГК была снижена в среднем на 2,5 мг/сут. Через 12 недель ГК получали 16,7%, а через 24 недели – 8,9% пациентов (средняя суточная доза –  $0,31 \pm 1,25$  мг/сут.). Полностью ГК были отменены у 2/3 больных. Пациенты, не получавшие ГК, к 24-й неделе терапии пк МТ имели более низкие значения всех индексов активности, чем те, кто их принимал. DAS-28 составлял в среднем  $2,7 \pm 0,1$  и  $3,4 \pm 0,2$ , CDAI –  $6,0 \pm 0,3$  и  $10,2 \pm 0,1$ , SDAI –  $6,4 \pm 0,2$  и  $10,9 \pm 0,3$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Пациенты, получавшие и не получавшие ГК, имели одинаковое число НР ( $p > 0,05$ ), однако число инфекций у больных, получающих ГК, было статистически значимо выше (9,5% и 0% соответственно;  $p = 0,009$ ).

Необходимость в приеме НПВП в начале исследования была у 93,2% больных, в среднем 21,1 день в месяц. Уже через 4 недели среднее число дней приема препаратов уменьшилось до 13,1 у 84,8% больных; через 12 недель НПВП принимали 77,2% больных, в среднем 7,7 дня; через 24 недели – 54,4% пациентов, в среднем 3,8 дня в месяц. НПВП не увеличивали токсичность пк МТ, поскольку ни один из больных не получал ацетилсалициловую кислоту, которая способна снижать клиренс МТ на 26–42%.

При быстрой эскалации дозы пк МТ до 22,5 мг/нед. в течение 4 недель тошнота имела место у 27,2% больных, сохранялась до 24-й недели терапии, но не потребовала отмены пк МТ. Рвота и диарея были у 2 пациенток, к концу исследования эти проявления исчезли самостоятельно; диспепсия оставалась у 7,6% больных. У 2 пациентов во время лечения пк МТ отмечались инфекции дыхательных путей; у 3 на 4-й и 12-й неделях отмечались анемия и тромбоцитопения, которые купировались самостоятельно к 18-й неделе терапии. У 1 пациента через 12 недель появилась кожная сыпь. Ни у одного больного не было выявлено повышения уровня трансаминаз. Тяжелых НР, потребовавших отмены пк МТ, не было, что позволило продолжить лечение пк МТ в дозе 22,5 мг/нед. к 24-й неделе в 92,2% случаев. После 4 недель доза пк МТ была увеличена до 25 мг/нед. у 28,3% больных, не достигших 50%-го улучшения по критериям ACR при хорошей переносимости препарата. 6,5% больных уменьшили дозу до 20 мг/нед. из-за НР со стороны ЖКТ.

### Обсуждение

РА – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся болью, воспалением и развитием эрозивных изменений суставов [17]. РА оказывает неблагоприятное и долгосрочное воздействие на физическое и психологическое благополучие пациентов, снижая их КЖ [18]. Основной терапевтической целью при РА является достижение устойчивой клинической ремиссии или низкой активности заболевания. Эти результаты могут быть достигнуты при использовании базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь МТ, применение которого остается основным компонентом первой линии стратегии лечения РА.

Большинство больных при постановке диагноза РА начинают лечение с перорального приема МТ, а оптимальная доза у каждого пациента варьирует из-за различной тяжести заболевания и фармакокинетической

вариабельности МТ [19], что подтверждается и данными настоящего исследования.

В целях минимизации острой и хронической токсичности, связанной с МТ, были предложены новые терапевтические стратегии с использованием различных дозировок и путей введения МТ (перорально, подкожно) [7, 8, 20]. При этом сохраняется значительная гетерогенность в назначении доз и схем приема МТ для терапии РА; сроки эскалации дозы препарата сформулированы недостаточно четко. В настоящее время можно считать доказанным, что пк МТ существенно превосходит пероральные формы по биодоступности и фармакокинетическим параметрам при назначении в дозе  $> 15$  мг/нед., особенно у пациентов с высокой активностью заболевания. Рекомендации EULAR [1] свидетельствуют о возможности более быстрого повышения дозы МТ на 2,5 мг один раз в неделю. В настоящем исследовании у больных РА с высокой активностью заболевания терапия начиналась с подкожного введения МТ в дозе 15 мг/нед. с быстрой эскалацией дозы на 2,5 мг каждую неделю до 22,5 мг/нед. в течение первого месяца терапии.

Анализ эффективности и безопасности терапии пк МТ проведен у 105 больных в возрасте от 40 до 60 лет с высокой активностью РА, имеющих различную длительность заболевания, внесуставные проявления и коморбидную патологию. Высокая активность заболевания была зарегистрирована по всем индексам активности (DAS-28, CDAI, SDAI, RAPID-3) и обусловлена большим числом болезненных и припухших суставов, выраженной болью и повышением лабораторных показателей активности заболевания (СОЭ, СРБ).

Отмечались также высокие значения функционального индекса HAQ, снижение индекса КЖ EQ-5D, выраженная усталость, субклинические проявления тревоги и депрессии по HADS. У большинства больных были выявлены нарушения сна.

До назначения пк МТ 43,5% больных получали пероральный МТ и 26,1% – ГК не более 10 мг/сут. Почти у всех пациентов (93,2%) была необходимость в постоянном приеме НПВП.

После быстрой эскалации дозы пк МТ до 22,5 мг/нед. в течение первого месяца терапии на всех этапах исследования (через 4–12–18–24 недели) отмечалось быстрое снижение всех стандартных индексов активности. Число больных с высокой активностью заболевания по DAS-28 к 4-й неделе терапии снизилось в 2 раза (до 46,2%), через 12 недель – до 13,3%, а к 24-й неделе высокая активность сохранялась лишь у 4,4% пациентов.

Согласно международным и российским рекомендациям по ведению больных РА, адекватная оценка эффективности и переносимости терапии возможна через 12 недель после ее начала. К 12-й неделе 17,8% больных достигли целей терапии: 5,6% имели низкую активность заболевания и 12,2% – клинико-лабораторную ремиссию; к концу исследования (24 недели) низкая активность или ремиссия были у 54,5% пациентов (27,8% и 36,7% соответственно). Следует отметить, что пациенты оценивали частоту достижения целей терапии даже выше, чем врачи (61,1% и 54,5% соответственно).

Таким образом, пк МТ (Метортрит) в дозе 15 мг/нед. и быстрая эскалация дозы на 2,5 мг/нед. позволили достаточно быстро достичь целей терапии (низкой активности заболевания или ремиссии) у пациентов с высокой активностью РА.

Следует отметить, что на фоне лечения отмечалось быстрое снижение интенсивности боли, которое способствовало улучшению функционального состояния больных. Популяционный его уровень ( $HAQ \leq 0,5$ ) к 24-й неделе достигнут почти у половины пациентов. Уменьшение усталости сопровождалось снижением уровня тревоги и депрессии от субклинической до полной нормализации состояния, значительным улучшением сна.

Индекс КЖ EQ-5D быстро повышался от очень низких значений до  $0,78 \pm 0,23$  в среднем (при популяционной норме 1,0) за счет уменьшения трудностей при ходьбе и уходе за собой, улучшения в привычной повседневной деятельности, уменьшения боли, симптомов тревоги и депрессии.

Таким образом, тактика применения пк МТ с быстрой эскалацией дозы позволяет быстро уменьшить боль, симптомы усталости, тревоги и депрессии, улучшить функциональное состояние и КЖ больных, что в целом существенно улучшает приверженность пациентов терапии.

ГК до сих пор являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами и потенциально обладают способностью подавлять большинство механизмов, лежащих в основе ревматоидного воспаления [21, 22]. Место ГК в лечении РА широко обсуждается ревматологическим сообществом уже более 50 лет и до сих пор, несмотря на доказанную клиническую эффективность, замедление рентгенологического прогрессирования, вопрос о назначении небольших доз ГК при инициации терапии МТ остается спорным [23]. Клинические рекомендации по лечению РА указывают на необходимость ограничения использования ГК в связи с высоким риском осложнений на фоне приема этих препаратов. Российские и международные рекомендации по лечению РА четко обозначают целесообразность отмены ГК через 3–6 мес. после их назначения в качестве «переходной» (bridging) терапии, а также возможность использования этих препаратов для поддерживающего лечения лишь в дозе не более 7,5 мг в эквиваленте преднизолона. В нашей когорте 26,1% больных получали небольшие дозы ГК еще до назначения пк МТ, в среднем 5,0 мг/сут. Пациентам, не получавшим ГК до начала исследования, несмотря на высокую активность заболевания, гормональные препараты не назначались. Через 4 недели ГК получали 25% больных, доза ГК была снижена в среднем на 2,5 мг/сут. Через 12 недель ГК принимали 16,7%, а к 24-й неделе – 8,9% пациентов (средняя доза  $0,31 \pm 1,25$  мг/сут.). Полностью ГК были отменены у 2/3 больных. Пациенты, не получавшие ГК, к 24-й неделе терапии МТ имели более низкую активность заболевания по всем стандартным индексам.

Пациенты, получавшие и не получавшие ГК, имели одинаковое число НР ( $p > 0,05$ ), однако частота инфекций у больных, получающих ГК, была статистически значимо выше (9,5% и 0% соответственно;  $p = 0,009$ ).

В целом профиль безопасности пк МТ был приемлемым. Известно, что у каждого третьего пациента в течение

6 месяцев терапии МТ развиваются какие-либо НР. Наиболее частыми НР являются изменения ЖКТ [24]. При быстрой эскалации дозы пк МТ в нашем исследовании через 4 недели тошнота появилась у 27,2% больных, несмотря на сопутствующую терапию фолиевой кислотой, и сохранялась до 24-й недели терапии, но не потребовала отмены препарата. У единичных пациентов отмечались инфекции дыхательных путей, которые купировались самостоятельно. Ни у одного пациента не было повышения уровня трансaminaз. Тяжелых НР, потребовавших отмены пк МТ, не было, что позволило продолжить прием препарата у 92,2% больных в течение 24 недель. Эти данные сопоставимы с оценкой токсичности пк МТ во многих международных исследованиях [25–27]. Настоящая работа предоставляет доказательства в поддержку оптимизации лечения пк МТ (Метортрит, S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния) больных РА с высокой активностью заболевания с точки зрения первоначальной дозы и быстроты ее эскалации, а также безопасности терапии.

### Заключение

- При высокой активности РА целесообразно начинать терапию МТ с подкожного его введения в дозе 15 мг/нед.
- Можно проводить быструю эскалацию дозы пк МТ (Метортрит) на 2,5 мг еженедельно до 22,5 мг/нед., что позволяет достичь целей терапии к 3-му месяцу у 17,8%, а к 6-му месяцу – у 54,5% больных, быстро улучшить КЖ больных и снизить уровень боли.
- Тактика быстрой эскалации дозы пк МТ позволяет уменьшить дозу или полностью отменить ГК к 3-му месяцу терапии, в 7 раз снизить потребность в применении НПВП.
- Быстрая эскалация дозы МТ не сопровождалась существенным ухудшением переносимости терапии.
- Раннее назначение пк МТ у больных с высокой активностью заболевания может рассматриваться в качестве основы эффективной стратегии лечения РА и в большинстве случаев сокращает потребность в применении ГК, НПВП и назначении ГИБП.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
2. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108–1123. doi: 10.1002/art.41752

3. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-571 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
4. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
5. Rubio-Romero E, Díaz-Torné C, Moreno-Martínez M, De-Luz J. Methotrexate treatment strategies for rheumatoid arthritis: A scoping review on doses and administration routes. *BMC Rheumatology*. 2024;8(1):11. doi: 10.1186/s41927-024-00381-y
6. Ajeganova S, van Steenberg HW, van Nies JA, Burgers LE, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Disease-modifying anti-rheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: An increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):867-873. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
7. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53:421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
8. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Олюнин ЮА, Муравьев ЮВ, Баранов АА, Зоннова ЕВ, и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):435-449. [Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YA, Muravyev YV, Baranov AA, Zonova EV, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):435-449 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-435-449
9. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):656-662. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.004
10. Bujor AM, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221823. doi: 10.1371/journal.pone.0221823
11. Vermeer E, Hebing RCF, van de Meeberg MM, Lin M, de Meij TGJ, Struys EA, et al. Oral versus subcutaneous methotrexate in immune-mediated inflammatory disorders: An update of the current literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(12):276-284. doi: 10.1007/s11926-023-01116-7
12. Tamai H, Ikeda K, Miyamoto T, Taguchi H, Kuo CF, Shin K, et al.; MIRACLE Study Group. Association of methotrexate polyglutamates concentration with methotrexate efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis treated with predefined dose: Results from the MIRACLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):41-48. doi: 10.1136/ard-2024-226350
13. Tan JM, Upton RN, Foster DJR, Proudman SM, Dhir V, Wiese MD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation of methotrexate dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(11):2763-2780. doi: 10.1111/bcp.16158
14. Hebing R, Mahmoud S, Lin M, Muller I, Heil S, Lems W, et al. Erythrocyte methotrexate polyglutamates are substantially higher after subcutaneous methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients in the first months of treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/erythrocyte-methotrexate-polyglutamates-are-substantially-higher-after-subcutaneous-methotrexate-treatment-in-rheumatoid-arthritis-patients-in-the-first-months-of-treatment/> (Accessed: 27th December 2024).
15. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5s):51-63. [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5s):51-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-51-63
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
17. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103
18. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3:34. doi: 10.1186/s41927-019-0080-9
19. Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, Landewé RBM. Meta-regression of a dose-response relationship of methotrexate in mono- and combination therapy in disease-modifying antirheumatic drug-naïve early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1473-1483. doi: 10.1002/acr.23164
20. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: Optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36:427-435. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
21. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. *RMD Open*. 2020;6(1):e000536. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000536
22. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, van der Heijde D, Caporali R, Edwards CJ, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: A systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81-94. doi: 10.1136/ard-2022-223358
23. Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, Gotelli E, Salvato M, Gunkl-Tóth L, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103437. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103437
24. Syed HM, Tausif A, Malab B, Farah I, Talha D. Safety profile of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Cureus*. 2022;20:14(7):e27047. doi: 10.7759/cureus.27047
25. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al.; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144
26. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):156-162. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003
27. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: Current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016;33(3):369-378. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8

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

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

**Аношенкова О.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>

**Виноградова И.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

**Зюнова Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

**Иванова Л.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>

**Самигуллина Р.Р.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

**Сальникова Т.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5206-5357>

**Шахраманова Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9670-084X>

**Шмидт Е.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

**Якупова С.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>

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

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

# Опыт использования анифролумаба в лечении пациентов с системной красной волчанкой

Е.В. Болотова<sup>1</sup>, Е.В. Яковлева<sup>2</sup>, Е.К. Ильиных<sup>2</sup>, Т.А. Рассовская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, Российская Федерация, Краснодар, ул. Седина, 4)  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» (360086, Российская Федерация, Краснодар, ул. 1 Мая, 167)

<sup>1</sup>Kuban State Medical University (350063, Russian Federation, Krasnodar, Sedina str., 4)  
<sup>2</sup>Research Institute – Krasnodar Regional Clinical Hospital named after Professor S.V. Ochapovsky (360086, Russian Federation, Krasnodar, Pervogo Maya str., 167)

**Контакты:** Болотова Елена Валентиновна, [bolotowa\\_e@mail.ru](mailto:bolotowa_e@mail.ru)  
**Contacts:** Elena Bolotova, [bolotowa\\_e@mail.ru](mailto:bolotowa_e@mail.ru)

Поступила 20.12.2024  
Принята 27.12.2024

**Цель работы** – оценка эффективности и безопасности терапии анифролумабом (АФМ) пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) тяжелого и среднетяжелого течения в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В течение 6 месяцев проводилось проспективное наблюдательное исследование с участием 14 пациентов с СКВ (13 женщин и 1 мужчина; средний возраст  $37,5 \pm 14$  лет), проходивших лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат анифролумаб (Сафнело) 300 мг парентерально 1 раз в 4 недели.

**Результаты.** Уже через 3 месяца у всех пациентов отмечен регресс кожных высыпаний по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index), медиана которого снизилась с 10,0 [4,0; 11,0] до 2,0 [2,0; 4,0] ( $p=0,013$ ). На фоне терапии АФМ у 90% пациентов отмечено снижение числа болезненных суставов (медиана уменьшилась с 1,5 [0,0; 10,0] до 0,5 [0,0; 4,0];  $p=0,041$ ). У всех пациентов через 3 месяца после начала терапии АФМ зарегистрировано снижение индекса активности SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000): его медиана уменьшилась с 8,0 [6,0; 8,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ( $p=0,007$ ), а через 6 месяцев – до 2,0 [0,0; 6,0] ( $p=0,005$ ). Через 6 месяцев после назначения АФМ у 2 (16%) пациентов удалось достичь снижения SLEDAI-2K до 0, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии СКВ. Критериям низкой активности LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) после 6 месяцев терапии соответствовали 8 (66%) из 12 пациентов. На фоне терапии АФМ через 3 месяца отмечено снижение уровня антител к дупсиральной ДНК в среднем на 37% и титра антинуклеарного фактора на 33%. Отмечалась положительная динамика гематологических изменений. К 3-му месяцу терапии снизилась доля пациентов с лейкопенией менее  $4 \times 10^9/\text{л}$  с 21% до 0%, с лимфопенией менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  – с 21% до 16%, с тромбоцитопенией менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  – с 8% до 0%, с гемолитической анемией – с 8% до 0%. Через 6 месяцев после начала лечения АФМ наблюдалась положительная динамика по всем шкалам опросника LupusQol, оценивающего качество жизни, связанное со здоровьем. Присоединение к стандартной терапии АФМ через 3 месяца позволило снизить дозу глюкокортикоидов на 33% и через 6 месяцев – на 50%.

**Выводы.** АФМ является высокоэффективным препаратом для лечения СКВ тяжелого и среднетяжелого течения, имеет благоприятный профиль переносимости и безопасности.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, анифролумаб (Сафнело), ингибитор рецепторов интерферона типа I, генно-инженерный биологический препарат

**Для цитирования:** Болотова ЕВ, Яковлева ЕВ, Ильиных ЕК, Рассовская ТА. Опыт использования анифролумаба в лечении пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):64–69.

## EXPERIENCE OF USING ANIFROLUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Elena V. Bolotova<sup>1</sup>, Evgeniya V. Jakovleva<sup>2</sup>, Ekaterina K. Ilinykh<sup>2</sup>, Tatyana A. Rassovskaya<sup>2</sup>

**The aim** – evaluation of the efficacy and safety of anifrolumab (AFM) therapy in patients with severe and moderate systemic lupus erythematosus (SLE) in real clinical practice.

**Material and methods.** A prospective observational study (6 months) involving 14 patients with SLE (13 women and 1 man; mean age  $37.5 \pm 14$  years) treated in the rheumatology department of the Research Institute – Krasnodar Regional Clinical Hospital named after Professor S.V. Ochapovsky. All patients included in the study were prescribed anifrolumab (Safnelo) 300 mg parenterally once every 4 weeks.

**Results.** Already after 3 months, regression of skin rashes was noted in all patients according to the CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) 10.0 [4.0; 11.0] vs 2.0 [2.0; 4.0] ( $p=0.013$ ). Against the background of AFM therapy, relief of articular syndrome was noted in 90% of patients in the form of a decrease in the number of painful joints 1.5 (0.0; 10.0) vs 0.5 (0.0; 4.0) ( $p=0.041$ ). Three months after the start of AFM therapy, a decrease in the SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) activity index was registered in all patients. Its median decreased from 8.0 [6.0; 8.0] to 5.0 [4.0; 7.0] ( $p=0.007$ ), and after 6 months – to 2.0 [0.0; 6.0] ( $p=0.005$ ). Six months after the initiation of AFM therapy, 2 (16%) patients managed to achieve a decrease in SLEDAI-2K to 0, which corresponds to the indicators of clinical and laboratory remission of SLE. The criteria for low LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) activity after 6 months of therapy were met by 8 (66%) out of 12 patients. Against the background of AFM therapy, positive dynamics of immunological activity was noted after 3 months – a decrease in the level of anti-dsDNA by 37%, the titer of ANF by 33%. Positive dynamics of hematological syndrome was observed against the background of AFM therapy. By the 3rd month of therapy, the proportion of patients with leukopenia less than  $4 \times 10^9/\text{l}$  decreased from 21% to 0%, with lymphopenia less than  $1 \times 10^9/\text{l}$  from 21% to 16%, with thrombocytopenia less than  $100 \times 10^9/\text{l}$  from 8% to 0%, with hemolytic anemia from 8% to 0%. According to the LupusQol questionnaire, which assesses the quality of life associated with the disease, positive dynamics were recorded on all scales 6 months after the start of AFM treatment. Addition of AFM to standard therapy allowed to reduce the dose of glucocorticosteroids by 33% after 3 months from initiation and by 50% after 6 months.

**Conclusions.** Anifrolumab is a highly effective drug for the treatment of patients with severe and moderate systemic lupus erythematosus, has a favorable tolerability and safety profile.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, anifrolumab (Safnelo), interferon receptor type I inhibitor, genetically engineered biological drug

**For citation:** Bolotova EV, Jakovleva EV, Ilinykh EK, Rassovskaya TA. Experience of using Anifrolumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):64–69 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-64-69

Системная красная волчанка (СКВ) – это системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В патогенезе СКВ ключевую роль играет нарушение регуляции синтеза интерферона (ИФН) I типа [2–4]. Согласно данным М. Postal и соавт. [5], почти у 50% пациентов с СКВ отмечается персистирующее повышение уровня ИФН I типа в периферической крови, а еще большая доля больных имеет повышенную экспрессию генов пути ИФН I типа в клетках периферической крови. Повышенная продукция ИФН I типа обуславливает развитие таких проявлений СКВ, как лихорадка, слабость, артралгии и артрит, кожные изменения, поражение слизистых, гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), волчаночный нефрит, поражение нервной системы [6–9]. На основании результатов проведенных фундаментальных исследований, направленных на изучение клинических эффектов блокирования ИФН I типа, создано новое направление фармакотерапии СКВ – использование моноклональных антител, действие которых связано с ингибированием рецепторов ИФН I типа [10, 11].

Анифролумаб (АФМ) – полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1k с высокой аффинностью и специфичностью, связывающееся с субъединицей I рецептора ИФН I типа (IFNAR1, interferon  $\alpha/\beta$  receptor 1) [12]. В основе механизма действия анифролумаба лежит блокада IFNAR1-опосредованной сигнализации, что обеспечивает подавление экспрессии ИФН-отвечающих генов, синтеза ИФН I типа, провоспалительных цитокинов, дифференцировки плазматоцитидных дендритных клеток и В-клеток [13]. На настоящий момент в мире проведено четыре рандомизированных клинических исследования, доказавших эффективность и безопасность АФМ у пациентов с СКВ: MUSE (II фаза) [14], TULIP-1 [15], TULIP-2 [16] и TULIP-LTE (III фаза) [17]. По результатам данных клинических исследований, АФМ зарегистрирован как препарат для лечения пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ.

В Российской Федерации АФМ зарегистрирован в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ при наличии аутоантител и недостаточном ответе на стандартную терапию [18]. АФМ был предоставлен ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» по программе раннего доступа, в рамках которой проводилось лечение 14 пациентов с СКВ.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии анифролумабом у пациентов с системной красной волчанкой тяжелого и среднетяжелого течения в реальной клинической практике.

## Материалы и методы

Всего в исследование включено 14 пациентов, в том числе 13 женщин и 1 мужчина (средний возраст  $37,5 \pm 14$  лет),

с диагнозом СКВ, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [19] (табл. 1). Наблюдение проводилось в течение 6 месяцев.

Среди клинических проявлений СКВ поражение кожи отмечалось у 12 (85,7%) пациентов, в том числе у 9 (75%) пациентов отмечались признаки острой красной волчанки (ОККВ), такие как эритема «бабочка», буллезные высыпания, макулопапулезная сыпь; у 2 (16,7%) пациентов выявлено сочетание ОККВ с хронической красной волчанкой (ХККВ), в том числе с капилляритом, дискоидными высыпаниями; у 1 (8,3%) пациента – ХККВ в виде дискоидной красной волчанки. У 21% пациентов отмечалась нерубцовая алопеция. У 64% пациентов на начало терапии имелся неэрозивный полиартрит. Гематологические нарушения (лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия) отмечены в 35% случаев. У всех пациентов имелись иммунологические нарушения. Повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ) отмечено у 78% пациентов, высокий уровень антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) – у 85%, гипокомплементемия С3 и С4 – у 50%.

Необратимые повреждения внутренних органов выявлены у 42% пациентов. Преобладали поражения органа зрения, такие как катаракта ( $n=4$ ), ретинопатия ( $n=1$ ). У 1 (7%) пациента зарегистрирован тромбоз глубоких вен голени, у 1 (7%) – легочный фиброз, у 1 (7%) – сахарный диабет; у 1 (7%) – вторичный антифосфолипидный синдром (АФС). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Признаки	Значение
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [5,0; 11,0]
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [6,0; 8,0]
SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0,0; 1,0]
CLASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [4,0; 11,0]
АНФ (титр), Ме [25-й; 75-й перцентили]	320,0 [320; 1280]
Анти-дсДНК (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,35 [45,37; 98,8]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,0 [6,0; 24,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,25 [1,32; 5,2]
С3 (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,78 [0,64; 1,24]
С4 (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,145 [0,1; 0,297]
<b>Предшествующая терапия</b>	
Гидроксихлорохин, <i>n</i>	13
Циклофосфамид, <i>n</i>	4
Белимумаб, <i>n</i>	1
Глюкокортикоиды (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [10,0; 15,0]

**Примечание:** SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие; возраст пациента старше 18 лет; высокая и средняя активность СКВ по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и/или высокие значения индекса CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index), высокая иммунологическая активность, непереносимость или неэффективность предшествующей стандартной терапии, невозможность снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) до поддерживающей (5 мг/сут.). Критерии невключения: активный волчаночный нефрит; поражение нервной системы; наличие вируса иммунодефицита человека, вирусных гепатитов В и С; беременность.

Всем пациентам проводилась терапия АФМ в дозе 300 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 недели на фоне приема гидроксихлорохина ( $n=13$ ) и ГК ( $n=13$ ); медиана дозы – 15,0 [10,0; 15,0] мг/сут. 1 пациент не принимал гидроксихлорохин ввиду наличия ретинопатии. 4 пациента ранее находились на иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом; медиана суммарной дозы – 5600 [3200; 6400] мг. При динамическом обследовании одного пациента по данным магнитно-спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлено интерстициальное поражение легких в виде обычной интерстициальной пневмонии, в связи с чем спустя 2 месяца от начала терапии АФМ к лечению был добавлен микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 1500 мг/сут. Одному пациенту было проведено две инфузии АФМ, после чего он самостоятельно отказался от дальнейшего лечения без объяснения причины. Один пациент исключен из исследования ввиду развития опоясывающего герпеса после первой инфузии АФМ.

У всех пациентов на момент начала терапии, через 3 и 6 месяцев оценивалась активность заболевания по индексу SLEDAI-2K [20], степень поражения кожи и слизистых оболочек – по индексу CLASI [21], необратимые повреждения органов – по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index) [22]. С целью оценки качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), использовался опросник LupusQoL (Lupus Quality of Life) [23]. Перед началом терапии выполнялся общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определялись анти-дсДНК, АНФ на Her-2 клетках, уровни С3 и С4 компонентов комплемента.

SLEDAI-2K=0 соответствовал отсутствию активности СКВ,  $1 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 5$  – низкой,  $6 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 10$  –

средней,  $11 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 19$  – высокой,  $\text{SLEDAI-2K} \geq 20$  – очень высокой активности [20]. Индекс  $0 < \text{CLASI} \leq 9$  соответствовал легкому,  $10 \leq \text{CLASI} \leq 20$  – умеренному,  $20 \leq \text{CLASI} \leq 70$  – тяжелому поражению кожи [21]. ИП SLICC=0 баллов означал отсутствие повреждений, ИП SLICC=1 балл расценивался как низкий,  $2 \leq \text{ИП SLICC} \leq 4$  – как умеренный, ИП SLICC>4 – как высокий [22]. Опросник LupusQoL заполнялся пациентами самостоятельно на каждом визите. На основании 34 вопросов, объединенных в 8 шкал, определялся суммарный счет. При этом 0 расценивался как наихудшее, а 100 – как наилучшее качество жизни [23].

Состояние низкой активности СКВ (LLDAS, Lupus Low Disease Activity State) включало SLEDAI-2K $\leq 4$ , отсутствие активности в основных системах органов, отсутствие новых признаков активности заболевания по сравнению с предыдущей оценкой, прием ежедневной дозы преднизолона (или его эквивалента)  $\leq 7,5$  мг/сут., отсутствие необходимости повышения дозы цитостатиков [24].

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 121 от 30.06.2023). Каждый пациент перед включением в исследование подписал информированное согласие.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Определение статистической значимости изменений показателей в динамике проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили] или среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На фоне терапии АФМ в сочетании с гидроксихлорохином и ГК удалось добиться снижения клинической и иммунологической активности СКВ (табл. 2), а также снизить дозу ГК.

Через 3 месяца от начала терапии АФМ отмечен значительный регресс кожных высыпаний у всех пациентов. Через 6 месяцев у 1 пациента сохранялись дискоидные высыпания, у 1 пациента – алопеция. Отмечено статистически значимое снижение индекса CLASI. Так, на начало терапии его медиана составила 10,0 [4,0; 11,0], через 3 месяца

**Таблица 2.** Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии анифролумабом, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Начало терапии	3-й месяц	6-й месяц
Число болезненных суставов	1,5 [0,0; 10,0]	0,5 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]
SLEDAI-2K	8,0 [6,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	2,0 [0,0; 6,0]
CLASI	10,0 [4,0; 11,0]	2,0 [2,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]
СОЭ, мм/ч	13,0 [6,0; 24,0]	10,0 [7,0; 19,0]	7,0 [4,0; 20,0]
СРБ, мг/л	2,5 [1,2; 4,6]	2,8 [1,2; 3,5]	1,1 [0,08; 2,2]
С3, г/л	1,09 [0,75; 2,03]	0,86 [0,74; 1,26]	0,825 [0,74; 1,05]
С4, г/л	0,145 [0,1; 0,297]	0,11 [0,08; 0,395]	0,138 [0,113; 0,2]
АНФ, титр	480,0 [320,0; 1280,0]	320,0 [80,0; 640,0]	160,0 [80,0; 320,0]
Анти-дсДНК, Ед/мл	48,35 [24,6; 98,8]	30,5 [22,45; 52,45]	27,5 [15,5; 30,0]

**Примечание:** SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК

после назначения АФМ – 2,0 [2,0; 4,0] ( $p=0,01332$ ), через 6 месяцев – 0,0 [0,0; 0,0] ( $p=0,00257$ ).

На фоне терапии АФМ у 90% пациентов отмечено статистически значимое снижение числа болезненных суставов: на момент начала терапии АФМ его медиана составляла 1,5 [0,0; 10,0], через 3 месяца – 0,5 [0,0; 4,0] ( $p=0,04127$ ), через 6 месяцев – 0,0 [0,0; 0,0] ( $p=0,00766$ ).

Через 3 месяца после начала терапии АФМ у всех пациентов зарегистрировано снижение индекса активности SLEDAI-2К. Его медиана уменьшилась с 8,0 [6,0; 8,0] до 5,0 [4,0; 7,0] ( $p=0,007$ ), а через 6 месяцев – до 2,0 [0,0; 6,0] ( $p=0,005$ ). У 2 пациентов через 6 месяцев после назначения АФМ удалось достичь снижения SLEDAI-2К до 0, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии СКВ. Критериям LLDAS после 6 месяцев терапии соответствовали 8 (66%) из 12 пациентов.

На фоне терапии АФМ отмечена статистически значимая положительная динамика показателей иммунологической активности СКВ. Так, после третьей инфузии отмечено статистически значимое снижение титров АНФ ( $p=0,032$ ) и уровня анти-дсДНК ( $p=0,0246$ ). Вместе с тем положительной динамики уровня С3 и С4 компонентов комплемента через 3 и 6 месяцев от начала терапии АФМ не зарегистрировано ( $p=0,43$ ).

На момент начала терапии АФМ лейкопения  $<4 \times 10^9/\text{л}$  и лимфопения  $<1 \times 10^9/\text{л}$  зарегистрированы у 3 (21%) пациентов, а через 3 месяца лейкопения не выявлена ни у одного пациента, однако через 6 месяцев, несмотря на продолжающуюся терапию АФМ, у 1 пациента было отмечено повторное снижение числа лейкоцитов  $<4 \times 10^9/\text{л}$ . Лимфопения  $<1 \times 10^9/\text{л}$  сохранялась у 2 (16%) пациентов через 3 и 6 месяцев от начала терапии. У 1 (8%) пациента отмечалась тромбоцитопения  $<100 \times 10^9/\text{л}$  в начале терапии с последующим повышением количества тромбоцитов до референсных значений к 3-му месяцу терапии, однако к 6-му месяцу вновь зарегистрировано его снижение  $<100 \times 10^9/\text{л}$ . У 1 (8%) пациента выявлена гемолитическая анемия тяжелой степени, полный регресс которой отмечен к 6-му месяцу терапии АФМ.

Через 6 месяцев после начала лечения АФМ зарегистрирована положительная динамика по всем шкалам опросника LupusQoL, оценивающего качество жизни, связанное со здоровьем (рис. 1).

Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 2 пациентов. У одного из них после первой инфузии АФМ развился опоясывающий герпес, в связи с чем терапия АФМ была прекращена. У второго в период между инфузиями появились герпетические высыпания на губах, по поводу чего проводилась противовирусная терапия; очередная инфузия была проведена в срок; в дальнейшем герпетическая инфекция не рецидивировала. Инфузионных реакций не было ни у одного пациента.

Важно отметить, что на фоне терапии АФМ удалось снизить дозу ГК у всех пациентов. Так, через 3 месяца ее медиана уменьшилась с 15,0 [10,0; 15,0] до 10,0 [8,75; 12,5] мг/сут. ( $p=0,0044$ ), через 6 месяцев – до 7,5 [5,0; 10,0] мг/сут. ( $p=0,0014$ ). 11 из 12 пациентов продолжают получать гидроксихлорохин в суточной дозе 200–400 мг/сут., 1 пациент получает ММФ в дозе 1500 мг/сут. Терапия АФМ по 300 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 недели продолжена 11 больным. 1 пациент ввиду недостаточного ответа на АФМ (сохранение рефрактерной тромбоцитопении и лейкопении) переключен на терапию ритуксимабом.

## Обсуждение

Полученные нами данные согласуются с результатами рандомизированных клинических исследований MUSE [14], TULIP-1 [15], TULIP-2 [16] и TULIP-LTE [17]. Так, в исследовании TULIP-2 индекс тяжести поражения кожи при СКВ CLASI на начало терапии АФМ составлял более 10 баллов, а через 12 недель отмечалось его снижение практически на 50% [16]. В настоящей работе, как и в исследованиях MUSE и TULIP-1 [14, 15], на фоне терапии АФМ регистрировалось уменьшение числа болезненных и припухших суставов, однако в исследовании TULIP-2 оно было статистически не значимым [16]. На 52-й неделе, по данным MUSE, критериям

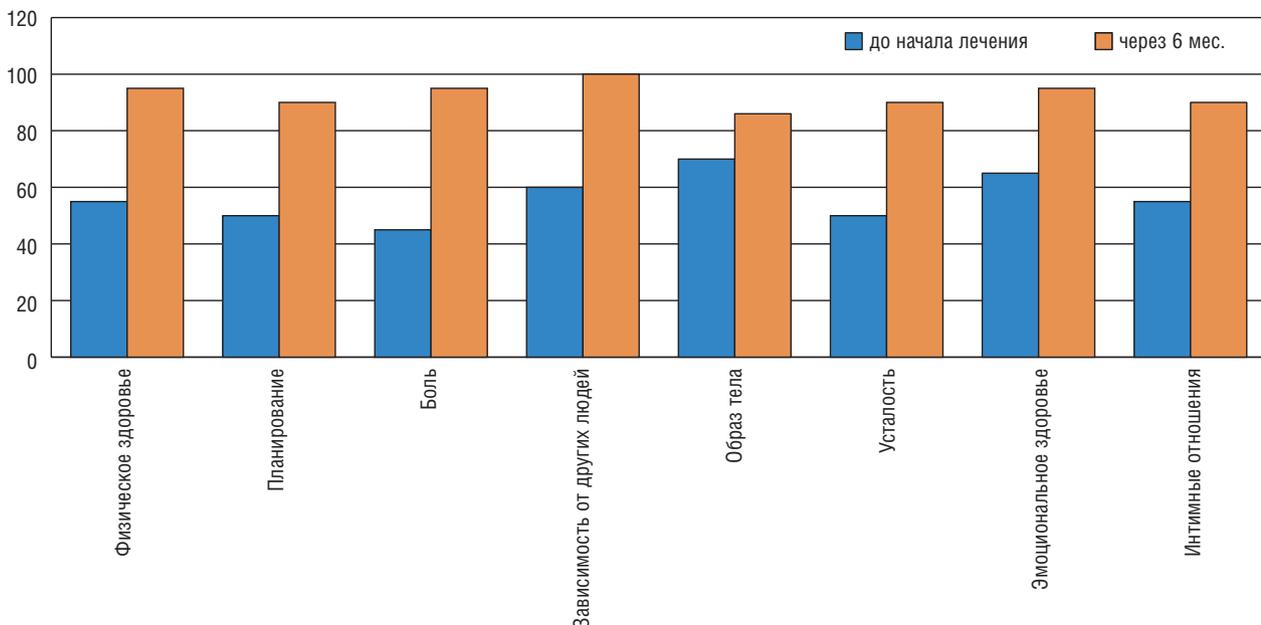


Рис. 1. Динамика качества жизни, связанного со здоровьем (по опроснику LupusQoL), на фоне терапии анифролумабом

низкой активности LLDAS соответствовали 27,9% пациентов [14]. На фоне терапии АФМ было отмечено статистически значимое снижение дозы ГК. В исследовании TULIP-LTE к 4-му году терапии АФМ 74,4% пациентов получали ГК в поддерживающей дозе до 5 мг/сут. или не принимали ГК [17]. В исследовании TULIP-LTE наиболее часто отмечались инфекционные НЯ, в том числе реактивация опоясывающего герпеса, однако большинство случаев были легкими или умеренными и поддавались лечению противовирусными препаратами [17]. Результаты, полученные в ходе 52-недельных исследований III фазы TULIP-1 и TULIP-2, последующего 3-летнего долгосрочного продленного наблюдения и 3-летнего открытого продления исследования II фазы MUSE, показали благоприятный долгосрочный профиль безопасности АФМ при СКВ при снижении активности заболевания и сокращении использования ГК, что в свою очередь позволило снизить риск серьезных НЯ длительной терапии ГК, таких как остеопороз и переломы, сердечно-сосудистые события, остеонекроз [25].

Результаты настоящей работы сопоставимы с данными, полученными в исследовании Т.М. Решетняк и соавт. [26], где была доказана эффективность и безопасность 6-месячной терапии АФМ у пациентов с СКВ. Так же, как и в нашем исследовании, отмечалось быстрое уменьшение кожных проявлений СКВ, более быстрый регресс ОККВ, более длительное разрешение дискоидных высыпаний и алопеции, положительная динамика симптомов полиартрита; удалось достичь статистически значимого снижения дозы ГК ( $p < 0,001$ ). Через 3 месяца после начала терапии АФМ отмечено уменьшение иммунологической активности процесса в виде статистически значимого снижения уровня анти-дсДНК ( $p = 0,01$ ), однако не отмечалось положительной динамики содержания С3 ( $p = 0,92$ ) и С4 ( $p = 0,2$ ) компонентов комплемента. После 6 месяцев терапии АФМ низкая активность заболевания по критериям LLDAS отмечалась у 13 (62%) из 21 пациента. Как и в нашем исследовании, наиболее частым НЯ стала герпетическая инфекция, в том числе развитие тяжелого опоясывающего герпеса, что потребовало отмены АФМ; у 2 пациенток старше 65 лет развилась пневмония, в связи с чем инфузии АФМ были временно прекращены. Ввиду развития вышеуказанных НЯ авторы предлагают рассмотреть возможность профилактического лечения ацикловиром пациентов с герпетической инфекцией в анамнезе, обеспечить

вакцинацию противопневмококковой вакциной больных старше 60 лет, а также избегать назначения АФМ при наличии тяжелого опоясывающего герпеса в анамнезе.

Данные настоящей работы также согласуются с результатами многоцентрового ретроспективного исследования С. Тани и соавт. [27], в которое были включены 26 пациентов с тяжелой и среднетяжелой СКВ. Уже через 4 недели после начала терапии АФМ было отмечено значительное уменьшение кожных проявлений СКВ ( $p < 0,001$ ), а также количества болезненных ( $p = 0,03$ ) и припухших ( $p = 0,02$ ) суставов. Через 3 месяца 33% пациентов достигли клинико-лабораторной ремиссии, а 46% соответствовали критериям низкой активности заболевания LLDAS; через 6 месяцев данные показатели составили 50% и 80% соответственно. Статистически значимое снижение среднесуточной дозы ГК регистрировалось, начиная с 4-й недели терапии ( $p = 0,04$ ). В целом данное исследование подтвердило высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности АФМ.

### Выводы

1. Терапия АФМ по схеме 300 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 недели является высокоэффективной и относительно безопасной у больных СКВ с высокой и умеренной активностью.
2. К 6-му месяцу стандартной терапии АФМ низкая активность, согласно критериям LLDAS, отмечена у 66%, клинико-лабораторная ремиссия (SLEDAI-2K=0) – у 16% пациентов.
3. Статистически значимое снижение дозы ГК достигнуто к 3-му месяцу терапии АФМ.

### Финансовая поддержка

Препарат Анифролумаб по программе раннего доступа предоставлен фармацевтической компанией AstraZeneca.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic lupus erythematosus pathogenesis: Interferon and beyond. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:533-560. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-042422
3. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 14412/1995-4484-2019-452-461
4. Crow MK, Olfertiev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
5. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol*. 2020;67:87-94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014
6. Zhou X, Yan J, Lu Q, Zhou H, Fan L. The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: The aberrant distribution and function of different cell types in skin lesions. *Scand J Immunol*. 2021;93(1):e12933. doi: 10.1111/sji.12933
7. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, Maudoux AL, Lories RJ, Houssiau FA, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1579-1588. doi: 10.1002/art.22578
8. Hu YC, Tsai IJ, Hsu HY, Chiang BL, Yang YH. Identification of monoclonal antibodies against human renal glomerular endo-

- thelial cells in lupus nephritis that induce endothelial interferon-alpha production. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):171. doi: 10.1186/s13075-021-02552-5
9. Raftopoulos S, Rapti A, Karathanasis D, Evangelopoulos ME, Mavragani CP. The role of type I IFN in autoimmune and autoinflammatory diseases with CNS involvement. *Front Neurol.* 2022;13:1026449. doi: 10.3389/fneur.2022.1026449
  10. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
  11. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(1):30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
  12. Bui A, Patel P, Sanghavi DK. Anifrolumab. 2024.
  13. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5): 537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
  14. Morand EF, Trasieva T, Berglind A, Illei GG, Tummala R. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: Post-hoc analysis of the phase Ib MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):706-713. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212504
  15. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al.; TULIP-1 study investigators. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
  16. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
  17. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392
  18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО®, 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№(001857)-(РГ-РУ) от 27.02.2023. [Instructions for the medical use of the drug SAFNELO®, 300 mg (concentrate for the preparation of solution for infusions). Registration certificate LP-No.(001857)-(RG-RU) dated 27th February, 2023 (In Russ.)].
  19. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
  20. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-291.
  21. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):889-894. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x
  22. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
  23. McElhone K, Abbott J, Shelmardine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):972-979. doi: 10.1002/art.22881
  24. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al.; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1615-1621. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
  25. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reátegui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000590. doi: 10.1136/lupus-2021-000590
  26. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Глухова СИ, Шкиреева СЮ, и др. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). *Современная ревматология.* 2024;18(2):16-24. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NY, Glukhova SI, Shkireeva SY, et al. Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study). *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):16-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24
  27. Tani C, Cardelli C, Zen M, Moroni L, Piga M, Ceccarelli F, et al. Anifrolumab in refractory systemic lupus erythematosus: A real-world, multicenter study. *J Rheumatol.* 2024;51(11):1096-1101. doi: 10.3899/jrheum.2024-0053

**Болотова Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

**Яковлева Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3428-6425>

**Ильиных Е.К.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2283-0173>

**Рассовская Т.А.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6575-1274>

# Высокая эффективность и удержание на терапии левилимабом пациентов с ревматоидным артритом в реальной практике

А.И. Загребнева<sup>1</sup>, Е.Н. Симонова<sup>1</sup>, Ю.А. Гаврикова<sup>1</sup>, В.В. Долгов<sup>1</sup>, Г.А. Тогизбаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (123182, Российская Федерация, Москва, ул. Пехотная, 3)  
<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» (050012, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 94)

<sup>1</sup>Moscow City Hospital No. 52 (123182, Russian Federation, Moscow, Pekhohnaya str. 3)  
<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University (050012, Republic of Kazakhstan, Almaty, Tole bi str., 94)

**Контакты:** Загребнева Алена Игоревна,  
alrheumo@mail.ru  
**Contacts:**  
Alena Zagrebneva,  
alrheumo@mail.ru

**Поступила** 27.12.2024  
**Принята** 27.12.2024

Ранее опубликованные результаты проведенного ретроспективного анализа показали, что переключение на левилимаб (ЛМ) пациентов, получающих терапию другими ингибиторами рецептора интерлейкина 6 (иИЛ-6Р), позволяет сохранить достигнутый эффект, а в ряде случаев и повысить эффективность лечения. В данной статье приведены результаты продленного этапа наблюдения за пациентами, переключенными на ЛМ после лечения другими иИЛ-6Р.

**Цель работы** — оценить эффективность и безопасность левилимаба, а также удержание на терапии левилимабом пациентов в течение года наблюдения.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных регистра пациентов с ревматоидным артритом (РА) Департамента здравоохранения г. Москвы. Включались пациенты с подтвержденным диагнозом РА, которые получали ЛМ в дозе 162 мг еженедельно после переключения с других иИЛ-6Р (тоцилизумаба и сарилумаба). Проводилась оценка удержания пациентов на терапии ЛМ в течение 52 недель наблюдения. Эффективность после 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии ЛМ оценивалась по следующим показателям: лабораторные маркеры воспаления (С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов); число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов; оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); индекс DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ).

**Результаты.** В анализ включен 141 пациент, большинство из них (89%) — женского пола; средний возраст 57,8 года. Средняя длительность терапии ЛМ составила 12,2±4,4 месяца. Через 12 месяцев после начала лечения 87,5% пациентов продолжали терапию ЛМ. Удержание на терапии ЛМ сохранялось высоким при оценке в подгруппах монотерапии ЛМ и комбинированной терапии ЛМ и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также при назначении ЛМ вторым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) и пациентам с опытом применения нескольких ГИБП. Средние значения индекса DAS28-СРБ, уровня СРБ, ЧБП, ЧПС и ОСЗП по ВАШ были низкими на момент начала терапии ЛМ и оставались стабильными в течение года терапии.

**Выводы.** ЛМ обеспечивал высокое удержание пациентов на терапии при использовании его как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП, а также при назначении во второй и последующих линиях таргетной терапии.

**Ключевые слова:** левилимаб, ревматоидный артрит, ингибитор рецептора интерлейкина 6  
**Для цитирования:** Загребнева АИ, Симонова ЕН, Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, Тогизбаев ГА. Высокая эффективность и удержание на терапии левилимабом пациентов с ревматоидным артритом в реальной практике. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):70–78.

**Выводы.** ЛМ обеспечивал высокое удержание пациентов на терапии при использовании его как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП, а также при назначении во второй и последующих линиях таргетной терапии.

**Ключевые слова:** левилимаб, ревматоидный артрит, ингибитор рецептора интерлейкина 6  
**Для цитирования:** Загребнева АИ, Симонова ЕН, Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, Тогизбаев ГА. Высокая эффективность и удержание на терапии левилимабом пациентов с ревматоидным артритом в реальной практике. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):70–78.

*Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):70–78.

## HIGH EFFICACY AND RETENTION RATE OF LEVILIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL-LIFE PRACTICE

Alena I. Zagrebneva<sup>1</sup>, Elena N. Simonova<sup>1</sup>, Yuliya A. Gavrikova<sup>1</sup>, Vladislav V. Dolgov<sup>1</sup>, Galymzhan A. Togizbayev<sup>2</sup>

Previously published results of a retrospective analysis showed that switching to levilimab from other interleukin 6 receptor inhibitor (iIL6R) allows maintaining the achieved effect, and in some cases, increasing the effectiveness of treatment. This article presents the results of an extended observation period.

**The aim** — to evaluate the efficacy, safety and retention rate of levilimab in patients with rheumatoid arthritis (RA) during one year of observation.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of data from the Moscow register of RA patients. The analyzed sample included RA patients who received levilimab 162 mg weekly after switching from other iIL6R (tocilizumab and sarilumab). Patient retention rate on levilimab therapy was assessed during 52 weeks of observation. The efficacy was evaluated at months 3, 6, 9 and 12 of levilimab therapy by the following parameters: laboratory markers of inflammation (C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate), assessment of the number of swollen (SJC) and painful (PJC) joints, assessment of the patient's global assessment (PGA) by visual analogue scale (VAS), and DAS28-CRP (Disease Activity Score 28 with CPR).

**Results.** 141 patients were included in analysis, the majority of patients were female (89%), the mean age was 57.8 years. The mean duration of levilimab therapy was 12.2±4.4 months. After 12 months of treatment, 87.5% [95% confidence interval: 82.1; 93.2] of patients continued levilimab therapy. Retention rate of levilimab therapy remained high in the levilimab monotherapy and combination therapy subgroups, and when prescribed as second or following biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The mean DAS28-CRP, CRP level, TJC, SJC, and PGA by VAS were low at the time of initiation of levilimab therapy and remained stable during the year of therapy.

**Conclusions.** Levilimab had high patient retention in therapy when used both as monotherapy and in combination with conventional synthetic DMARDs, as well as when prescribed in second and following lines of biologic DMARDs.

**Key words:** levilimab, rheumatoid arthritis, interleukin 6 receptor inhibitor

**For citation:** Zagrebneva AI, Simonova EN, Gavrikova YuA, Dolgov VV, Togizbayev GA. High efficacy and retention rate of levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in real-life practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):70–78 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-70-78

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных аутоиммунных ревматических заболеваний. Он характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, что приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Появление в практике ревматолога генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило существенно повысить эффективность терапии РА. Согласно клиническим рекомендациям, терапию ГИБП или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП) следует назначать в случае недостаточной эффективности или плохой переносимости текущей терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), причем эксперты считают, что в целом все ГИБП обладают равной эффективностью и безопасностью [2]. В рутинной практике выбор препарата проводится с учетом конкретной клинической ситуации, мнения лечащего врача и пациента. Только в рамках регистров можно оценить распределение лекарственных препаратов, что дает дополнительную информацию о выборе врачом того или иного препарата. Так, по данным Московского регистра, на конец 2023 г. наиболее часто применялись ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ). Они назначались 35% пациентов, получающих ГИБП или тсБПВП, 21% пациентов назначались ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 6, 22% пациентов – ингибиторы Янус-киназ (иЯК), реже используются ритуксимаб (13%) и абатацепт (9%). По данным международных регистров/баз данных пациентов, в частности Республики Казахстан, в структуре назначений также преобладают иФНО- $\alpha$  (например, 56% из 208 пациентов с РА, которым проводится лечение ГИБП, получают голимумаб). По мнению главного внештатного ревматолога Министерства здравоохранения Республики Казахстан Г.А. Тоғизбаева, включение в Национальный клинический протокол по РА таких препаратов, как иИЛ-1 (анакинра), иИЛ-6 (левилимаб (ЛМ), олокизумаб), иЯК (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб), существенно расширяет возможности терапии и выбора ГИБП/тсБПВП у пациентов с РА. В настоящее время с целью совершенствования организации оказания ревматологической помощи взрослому населению Республики Казахстан, контроля эффективности и безопасности проводимой терапии создается регистр пациентов с РА. Система регулярного сбора, мониторинга и анализа унифицированных клинических данных о пациентах старше 18 лет с диагнозом РА, разработанная на онлайн-платформе, призвана решить ряд научных и клинических задач практического здравоохранения.

В отличие от рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые проводятся в искусственно созданной однородной группе пациентов в соответствии со строгими критериями отбора и предопределенным алгоритмом лечения, регистры позволяют получить данные об эффективности и безопасности препаратов в условиях реальной клинической практики у гетерогенной популяции пациентов. Данные регистров позволяют оценить структуру назначения ГИБП/тсБПВП, клинические характеристики пациентов («профиль»), безопасность пре-

паратов при длительном применении у пациентов с наличием сопутствующей патологии, удержание пациентов на терапии и причины отмены препаратов. Кроме того, регистры позволяют оценить структуру переключения пациентов на другие препараты в случае недостаточной эффективности, плохой переносимости, а также по немедицинским причинам. Так, по данным Московского регистра, в период пандемии COVID-19 в связи с перераспределением иИЛ-6Р на оказание помощи пациентам с COVID-19 возник тотальный дефицит этих препаратов для терапии пациентов ревматологического профиля. В связи с ограниченной доступностью сарилумаба и тоцилизумаба 150 пациентов были переведены на единственный отечественный препарат с аналогичным механизмом действия – левилимаб. Результаты проведенного ретроспективного анализа показали, что переключение на ЛМ пациентов, получающих терапию другими иИЛ-6Р, позволяет сохранить достигнутый эффект, а в ряде случаев и повысить эффективность лечения на фоне благоприятного профиля безопасности [3].

В данной статье приведены результаты продленного этапа наблюдения за пациентами, переключенными на ЛМ после лечения другими иИЛ-6Р. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность левилимаба, а также удержание на терапии левилимабом пациентов в течение года наблюдения.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ обезличенных данных регистра пациентов с РА Департамента здравоохранения Москвы за период с декабря 2021 г. по ноябрь 2023 г. В анализируемую выборку были включены пациенты с подтвержденным диагнозом РА, которые получали ЛМ в дозе 162 мг еженедельно после переключения с других иИЛ-6Р (тоцилизумаб и сарилумаб) по немедицинским причинам (в связи с дефицитом препаратов зарубежного производства). С учетом ретроспективного дизайна подписание отдельного информированного согласия пациентами на участие в данном исследовании не предусматривалось; согласие на оказание медицинской помощи подписывалось пациентами в рамках рутинной клинической практики.

Динамическое наблюдение осуществлялось в ходе визитов после 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии ЛМ. Проводилась оценка удержания пациентов на терапии ЛМ в течение 52 недель наблюдения. Эффективность оценивалась по следующим показателям: лабораторные маркеры воспаления (С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)); число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов; оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); индекс DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определенным СРБ).

Статистический анализ выполнен с использованием языка программирования R версии 4.1.1. Количественные показатели представлен в виде средних и стандартного отклонения, медианы и интерквартильного интервала [первый (Q1) и третий (Q3) квартили], минимального (мин.) и максимального (макс.) значения. Указано также количество пропущенных значений (НД, нет данных). Категориальные показатели представлены в виде числа и доли

от общего количества наблюдений без пропусков по данному показателю в %.

Для оценки удержания на терапии ЛМ построены кривые Каплана – Мейера для % пациентов, продолжающих терапию ЛМ в каждой точке от начала терапии до максимальной длительности терапии ЛМ с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Проверка гипотезы об ассоциации времени от дебюта клинических проявлений до постановки диагноза с вероятностью изменения уровня активности РА по DAS28-СРБ в течение терапии ЛМ проводилась с помощью Марковской модели с объясняющей переменной для времени от дебюта клинических проявлений до даты постановки диагноза (в месяцах). В качестве результатов этой модели приведено отношение рисков (ОР) изменения уровня активности РА при увеличении времени от дебюта до постановки диагноза на 1 месяц. Здесь стандартные

ошибки рассчитывались исходя из нормального распределения от логарифма ОР.

Вероятность ошибки первого рода (уровень статистической значимости) была принята на уровне 0,05.

## Результаты

### Популяция

В анализ был включен 141 пациент, который получал ЛМ и имел хотя бы 1 визит после начала его применения с оценкой эффективности терапии. В анализ эффективности не вошли данные 4 пациентов, т. к. прекращение терапии ЛМ произошло более чем за 14 дней до второго визита и оценить ее эффективность для них невозможно. Большинство пациентов были женского пола (89%), средний возраст составил 57,8 года (табл. 1). До назначения ЛМ 109 (77%) пациентов получали тоцилизумаб,

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Вся группа (n=141)	Монотерапия левелимабом (n=33)	Левелимаб + БПВП (n=108)
Женщины, n (%)	125 (89)	31 (94)	94 (87)
Мужчины, n (%)	16 (11)	2 (6,1)	14 (13)
Возраст (годы), M±σ	57,8±15,5	59,6±16,4	57,2±15,2
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±σ	381,2±193,7	25,8±4,5	26,0±5,3
<b>Код МКБ, n (%)</b>			
M05.8	83 (59)	19 (58)	64 (59)
M05.3	29 (21)	9 (27)	20 (19)
M08.2	15 (11)	4 (12)	11 (10)
M06.0	14 (9,9)	1 (3,0)	13 (12)
Время от дебюта заболевания (годы), M±σ	17,5±9,9	19,5±10,6	16,9±9,7
Время от даты постановки диагноза (годы), M±σ	16,1±9,2	18,3±10,7	15,4±8,6
DAS28-СРБ (M±σ)	2,7±1,1	2,3±1,0	2,9±1,0*
<b>Активность РА по DAS28-СРБ, n (%)</b>			
ремиссия	67 (48)	22 (67)	45 (42)
низкая	31 (22)	6 (18)	32 (30)
умеренная	38 (27)	4 (12)	27 (25)
высокая	3 (2,2)	1 (3,0)	2 (1,9)
НД	2	0	2
СРБ (мг/л), M±σ	2,8±7,4	2,9±7,4	2,8±7,4
СРБ>5 мг/л, n (%)	14 (10)	4 (12)	10 (9,3)
НД	1	0	1
Число болезненных суставов, M±σ	3,6±4,3	1,9±2,9	4,1±4,5*
НД	1	0	1
Число припухших суставов, n (%)	0,8 (1,6)	0,5 (1,5)	0,9 (1,6)
НД	1	0	1
ОСЗП по ВАШ (см), M±σ	4,1±1,8	3,8±1,5	4,2±1,9
НД	2	0	2
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Бронхиальная астма, n (%)	1 (0,7)	0	1 (0,9)
НД	1	0	1
Сахарный диабет, n (%)	5 (3,6)	0	5 (4,7)
НД	1	0	1
Ожирение, n (%)	15 (11)	3 (9,1)	12 (11)
НД	1	0	1
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (15)	4 (12)	17 (16)
НД	1	0	1
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (2,1)	3 (9,1)	0*
НД	1	0	1

Параметры	Вся группа (n=141)	Монотерапия левелимабом (n=33)	Левелимаб + БПВП (n=108)
<b>Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)</b>	1 (0,7)	0	1 (0,9)
НД	1	0	1
<b>Хроническая болезнь почек, n (%)</b>	13 (9,3)	4 (12)	9 (8,4)
НД	1	0	1
<b>Метотрексат отечественного производства, n (%)</b>	84 (60)	18 (55)	66 (61)
<b>Метотрексат импортный, n (%)</b>	77 (55)	15 (47)	62 (57)
НД	1	1	0
<b>Лефлуномад отечественного производства, n (%)</b>	28 (20)	6 (19)	22 (20)
НД	1	1	0
<b>Лефлуноמיד импортный, n (%)</b>	65 (46)	15 (45)	50 (46)
<b>Сульфасалазин, n (%)</b>	81 (58)	14 (42)	67 (63)
НД	1	0	1
<b>Гидроксихлорохин, n (%)</b>	58 (42)	14 (44)	44 (42)
НД	3	1	2
<b>Комбинация БПВП, n (%)</b>	68 (49)	15 (47)	53 (49)
НД	1	1	0
<b>Причина прекращения (от числа получавших данную терапию) приема</b>			
<b>Метотрексат отечественного производства, n (%)</b>			
НЯ	45 (32)	16 (48)	29 (27)
вторичная неэффективность	38 (27)	2 (6,1)	36 (33)
первичная неэффективность	1 (0,7)	0	1 (0,9)
<b>Метотрексат импортный, n (%)</b>			
вторичная неэффективность	56 (40)	10 (31)	46 (43)
НЯ	21 (15)	5 (16)	16 (15)
первичная неэффективность	0	0	0
<b>Лефлуномад отечественного производства, n (%)</b>			
вторичная неэффективность	13 (9,3)	2 (6,3)	11 (10)
НЯ	13 (9,3)	4 (13)	9 (8,3)
первичная неэффективность	2 (1,4)	0 (0)	2 (1,9)
<b>Лефлуноמיד импортный, n (%)</b>			
вторичная неэффективность	38 (27)	9 (27)	29 (27)
НЯ	24 (17)	5 (15)	19 (18)
первичная неэффективность	3 (2,1)	1 (3,0)	2 (1,9)
<b>Сульфасалазин, n (%)</b>			
вторичная неэффективность	49 (35)	8 (24)	41 (38)
НЯ	24 (17)	5 (15)	19 (18)
первичная неэффективность	8 (5,7)	1 (3,0)	7 (6,5)
<b>Гидроксихлорохин, n (%)</b>			
Вторичная неэффективность	44 (32)	7 (22)	37 (35)
НЯ	13 (9,4)	7 (22)	6 (5,7)
Первичная неэффективность	1 (0,7)	0	1 (0,9)
<b>Комбинация БПВП, n (%)</b>			
вторичная неэффективность	54 (39)	10 (31)	44 (41)
НЯ	12 (8,6)	5 (16)	7 (6,5)
первичная неэффективность	2 (1,4)	0	2 (1,9)
<b>Предшествующая терапия ГИБП, n (%)</b>			
сарилумаб	32 (23)	7 (21)	25 (23)
тоцилизумаб	109 (77)	26 (79)	83 (77)
<b>Очередность назначения (линия) левелимаба в структуре ГИБП, n (%)</b>			
2	61 (44)	18 (55)	43 (40)
3	31 (22)	5 (15)	26 (24)
4	22 (16)	4 (12)	18 (17)
5	26 (19)	6 (18)	20 (19)
НД	1	0	1

**Примечание:** БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ИМТ – индекс массы тела; МКБ – Международная классификация болезней; DAS28-CP5 – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка; РА – ревматоидный артрит; СРБ – С-реактивный белок; НД – нет данных; ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НЯ – нежелательные явления; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; \* – p<0,05 при сравнении группы монотерапии и комбинированной терапии левелимабом

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с разным уровнем активности ревматоидного артрита (по DAS28-СРБ) на момент начала терапии левилимабом

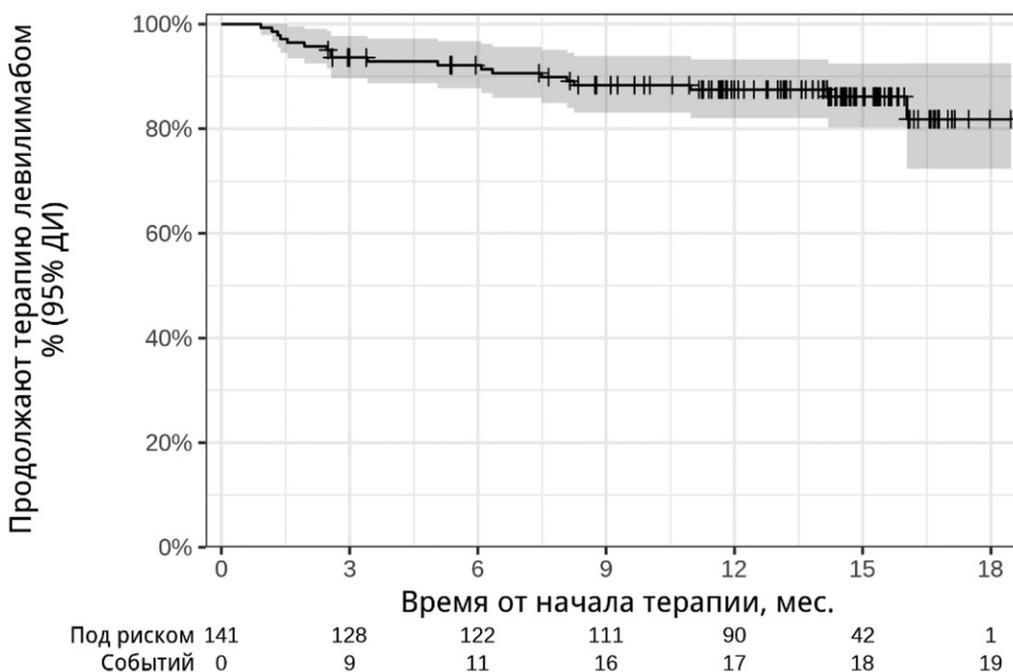
Параметры	Ремиссия/низкая активность РА (n=98)	Умеренная/высокая активность РА (n=41)	p
<b>Пол, n (%)</b>			0,149
женский	84 (86)	39 (95)	
мужской	14 (14)	2 (4,9)	
<b>Возраст (лет), M±σ</b>	57,5 (16,3)	58,1 (13,6)	0,819
<b>Время от дебюта клинических проявления до постановки диагноза, мес.</b>			0,360
Me [Q1–Q3]	0,0 [0,0–12,0]	0,0 [0,0–24,0]	
мин.–макс.	0,0–108,0	0,0–420,0	
<b>Время от дебюта клинических проявления до постановки диагноза, n (%)</b>			<b>0,031</b>
≤1 года	81 (83)	30 (73)	
1–10 лет	17 (17)	8 (20)	
>10 лет	0	3 (7,3)	
<b>Вид терапии, n (%)</b>			0,232
левилимаб + БПВП	72 (73)	34 (83)	
монотерапия левилимабом	26 (27)	7 (17)	

*Примечание:* РА – ревматоидный артрит; Me – медиана; Q1, Q3 – первый и третий квартили; БПВП – базисные противовоспалительные препараты

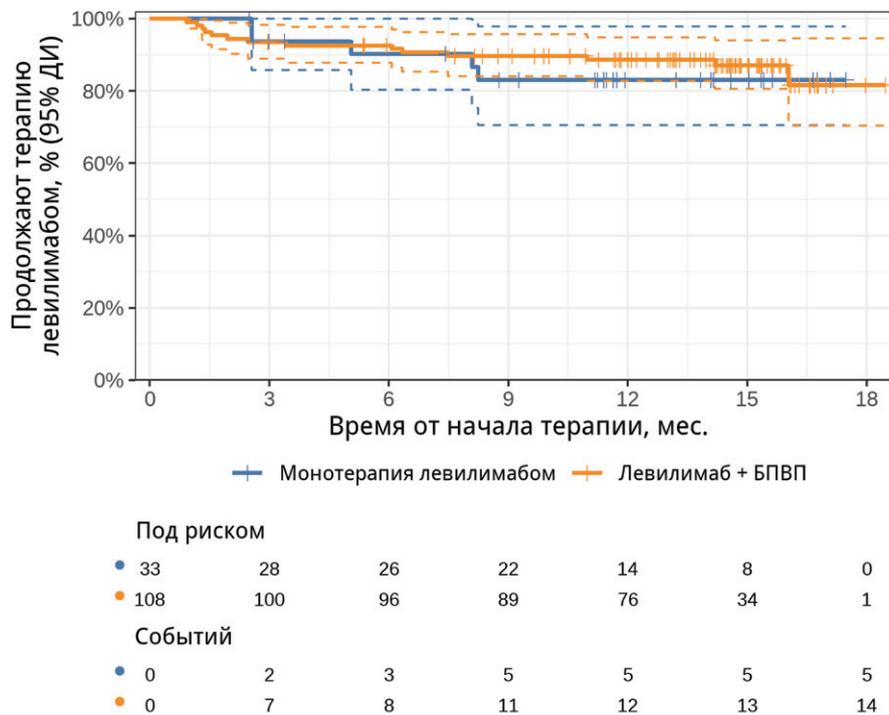
32 (23%) – сарилумаб. 61 (44%) пациент ранее получал только иИЛ-6Р, 31 (22%) – 2 ГИБП, 22 (16%) – 3 ГИБП, 26 (19%) – 4 ГИБП. На момент начала терапии ЛМ большинство пациентов имели низкую активность (n=31 – 22%) или ремиссию РА (n=67 – 48%) по индексу DAS28-СРБ. В подгруппе, переключенной на терапию ЛМ в состоянии ремиссии или низкой активности РА, была более высокая доля пациентов, у которых период времени между возникновением первых симптомов и постановкой диагноза составлял не более 1 года. Третьим больным, имевшим высокую активность РА на момент назначения ЛМ, диагноз был установлен более чем через 10 лет от возникновения первых симптомов РА (табл. 2).

**Удержание на терапии**

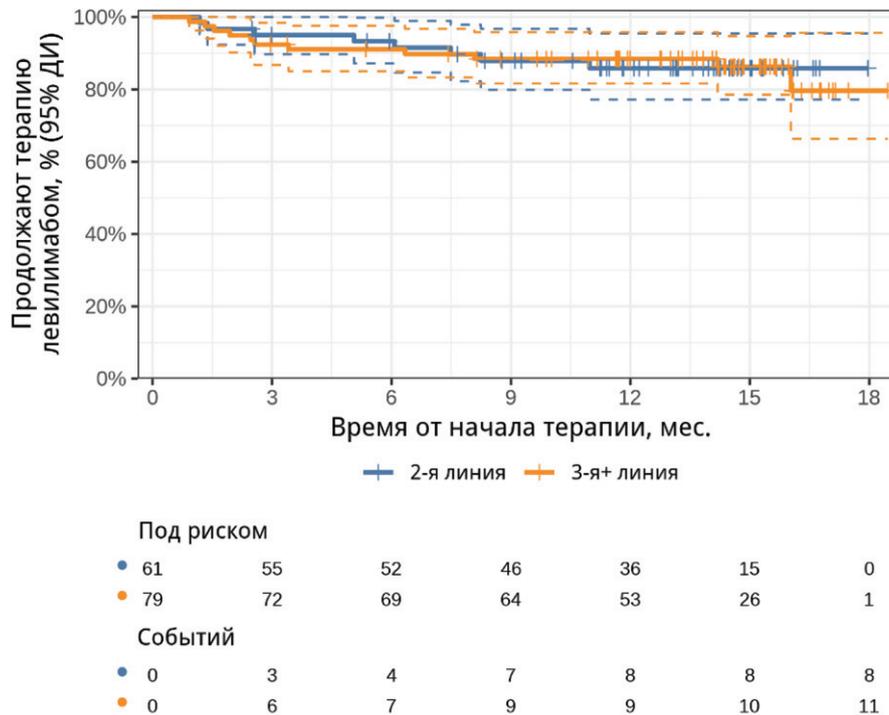
Средняя длительность терапии ЛМ составила 12,2±4,4 мес. После 12 мес. лечения 87,5% [95% ДИ: 82,1–93,2] пациентов продолжали терапию ЛМ (рис. 1). В течение анализируемого периода наблюдения 19 (13%) пациентов прекратили лечение ЛМ: 7 (37%) и 3 (16%) из них – по причине первичной и вторичной неэффективности соответственно, 7 (37%) – из-за нежелательных явлений (НЯ), 2 (11%) – по другим причинам, не связанным с эффективностью и безопасностью. Удержание на терапии ЛМ сохранялось высоким при оценке в подгруппах монотерапии ЛМ и комбинированной терапии ЛМ и БПВП, а также при назначении ЛМ вторым ГИБП и у пациентов с опытом применения нескольких ГИБП (рис. 2, 3).



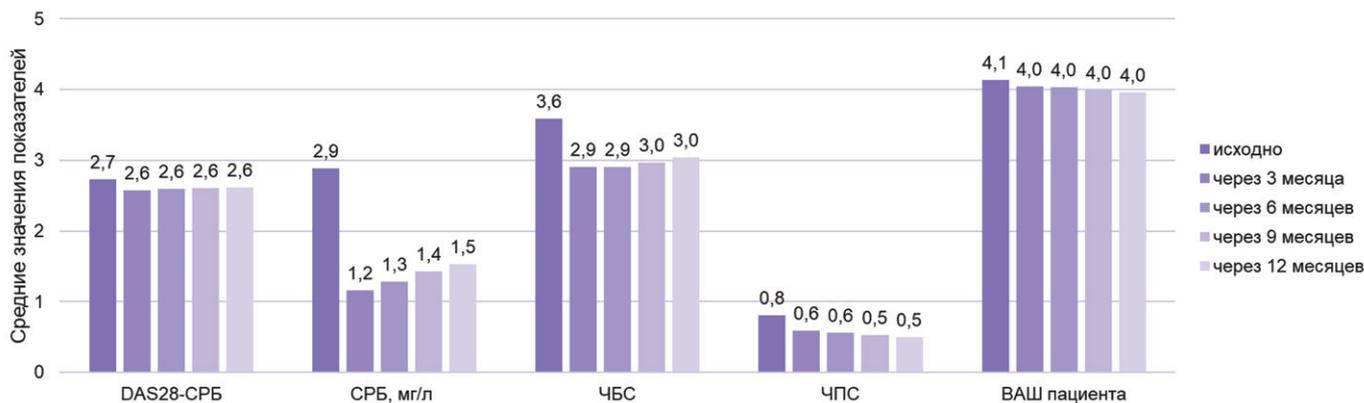
**Рис. 1.** Удержание пациентов на терапии левилимабом (с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ)) от момента начала терапии: вертикальные черточки – случаи цензурирования (последний визит для пациентов, не прекративших терапию левилимабом); «Под риском» – количество пациентов в группе риска (продолжающих участие в исследовании на соответствующий момент времени без завершения терапии левилимабом); «Событий» – количество событий (число пациентов, прекративших терапию левилимабом к соответствующему моменту времени)



**Рис. 2.** Удержание пациентов на терапии леволимабом в подгруппах комбинированной терапии леволимабом с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и монотерапии леволимабом (с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ)) от момента начала терапии: вертикальные черточки – случаи цензурирования (последний визит для пациентов, не прекративших терапию леволимабом); «Под риском» – количество пациентов в группе риска (продолжающих участие в исследовании на соответствующий момент времени без завершения терапии леволимабом); «Событий» – количество событий (число пациентов, прекративших терапию леволимабом к соответствующему моменту времени)



**Рис. 3.** Удержание пациентов на терапии леволимабом при его назначении в качестве второго генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) и при назначении третьим и последующим ГИБП (с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ)) от момента начала терапии: вертикальные черточки – случаи цензурирования (последний визит для пациентов, не прекративших терапию леволимабом); «Под риском» – количество пациентов в группе риска (продолжающих участие в исследовании на соответствующий момент времени без завершения терапии леволимабом); «Событий» – количество событий (число пациентов, прекративших терапию леволимабом к соответствующему моменту времени)



**Рис. 4.** Динамика показателей активности ревматоидного артрита: DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка; СРБ – С-реактивный белок; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала

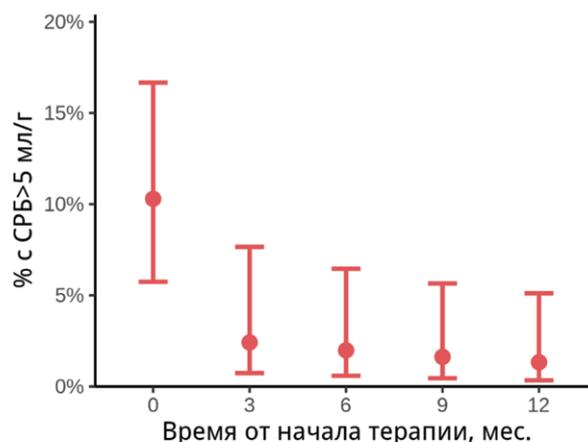
**Эффективность**

В анализ эффективности включены данные 137 пациентов. На момент начала терапии ЛМ отмечались низкие средние значения индекса DAS28-СРБ, уровня СРБ, ЧБП, ЧПС и ОСЗП по ВАШ – они оставались стабильными в течение года терапии (рис. 4). На момент начала терапии ЛМ повышенный уровень СРБ (>5 мг/л) имели 10% пациентов, к концу года терапии – только 1,5% (рис. 5).

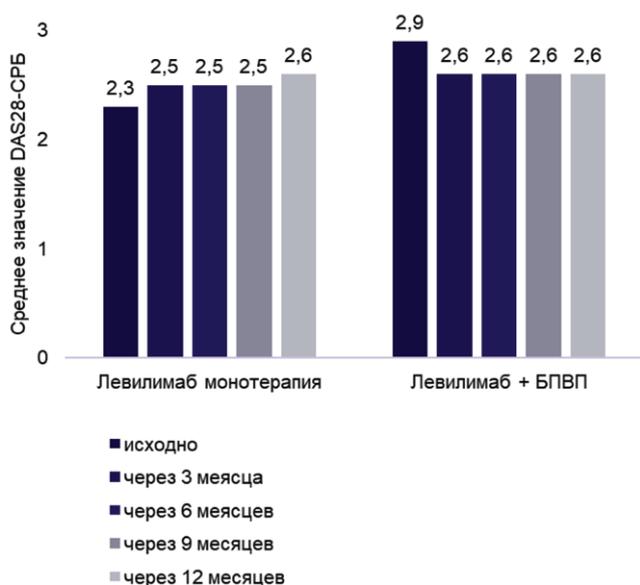
В подгруппе монотерапии ЛМ и комбинированной терапии ЛМ и БПВП средние значения DAS28-СРБ на момент начала терапии были низкими и оставались стабильными в течение года терапии (рис. 6).

При оценке подгруппы пациентов, имевших ремиссию или низкую активность РА, и подгруппы пациентов с умеренной или высокой активностью РА на момент начала терапии ЛМ средние значения индекса DAS28-СРБ оставались стабильными в течение года лечения (рис. 7).

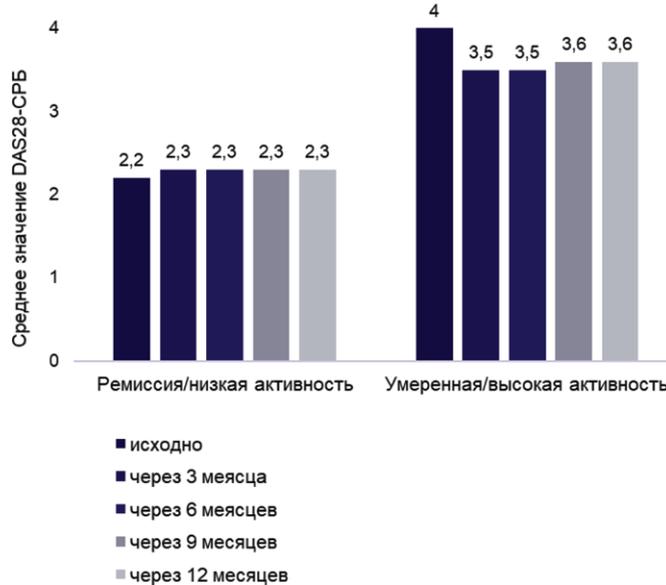
При назначении ЛМ пациентам, получавшим ранее только один ИЛ-6Р, и пациентам, имевшим опыт лечения двумя и более ГИБП, средние значения DAS28-СРБ



**Рис. 5.** Изменение числа больных с уровнем С-реактивного белка (СРБ) > 5 мг/л



**Рис. 6.** Динамика среднего значения индекса DAS28-СРБ при монотерапии левлимабом и комбинированной терапии левлимабом и биологическими противовоспалительными препаратами (БПВП)



**Рис. 7.** Динамика среднего значения индекса DAS28-СРБ в подгруппе пациентов с низкой активностью или ремиссией и умеренной или высокой активностью на момент назначения левлимаба

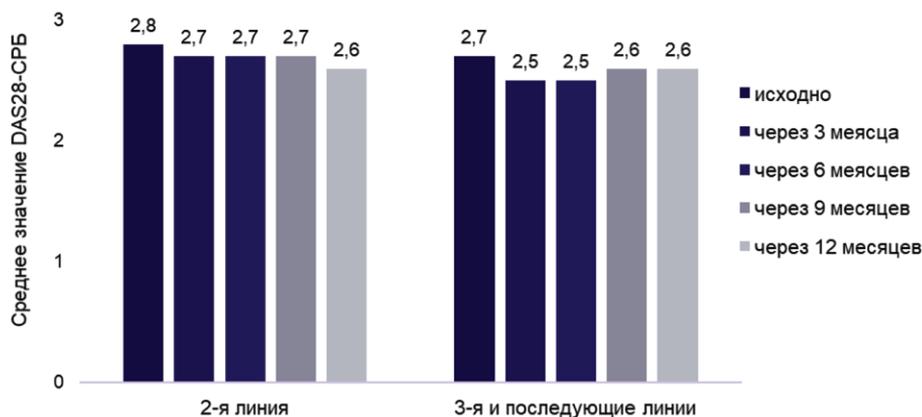


Рис. 8. Динамика среднего значения индекса DAS28-СРБ в подгруппе пациентов, которым левилимаб назначался в качестве второго генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), и в подгруппе, получавшей левилимаб в качестве 3-го и последующих ГИБП

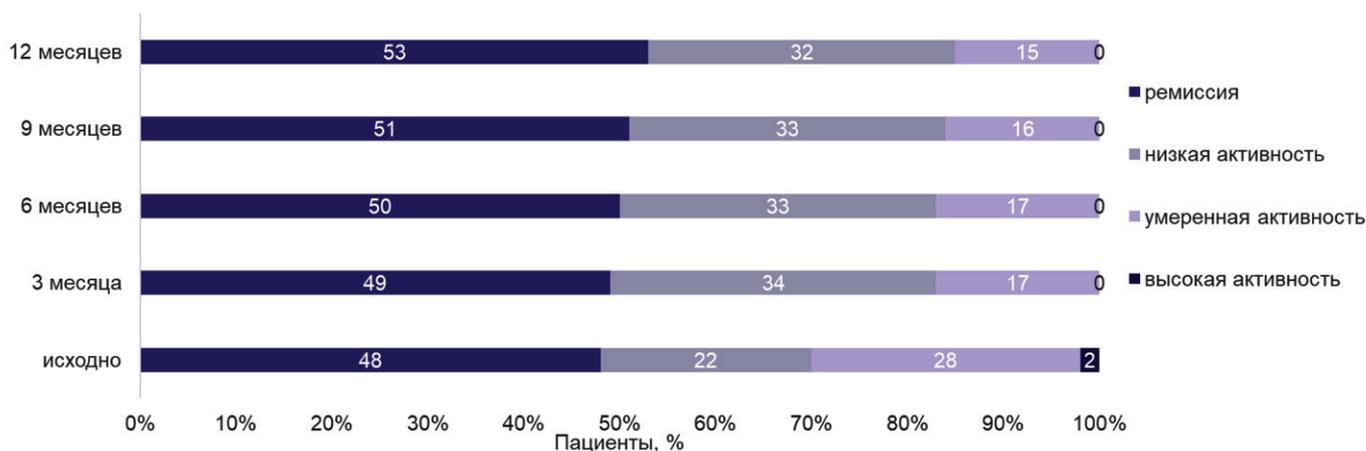


Рис. 9. Количество пациентов с различной активностью ревматоидного артрита по индексу DAS28-СР

оставались стабильно низкими в обеих подгруппах в течение года терапии (рис. 8).

При анализе динамики активности РА по DAS28-СРБ на фоне применения ЛМ наблюдалось постепенное увеличение доли пациентов с ремиссией и низкой активностью РА в течение года терапии. Высокая активность отмечалась у 3 (2%) пациентов на момент начала терапии ЛМ; через 3 месяца эти пациенты достигли умеренной активности (рис. 9).

При анализе индивидуальной динамики активности РА по DAS28-СРБ для каждого пациента между его последним визитом и началом терапии ЛМ у 61 (44,5%) пациента уровень активности остался прежним, у 44 (32,1%) активность РА снизилась, у 32 (23,4%) — повысилась. Тем не менее, случаев повышения активности РА до высокого уровня не было ни у одного из пациентов. Связь между изменением активности РА на фоне терапии ЛМ и периодом времени от возникновения первых симптомов РА до постановки диагноза не обнаружена.

### Обсуждение

Представленные данные продемонстрировали высокое удержание пациентов на терапии ЛМ, а также сохранение высоких показателей эффективности лечения в течение года. В рамках нашего исследования большинство пациентов имели ремиссию или низкую активность РА на момент назначения ЛМ, в ходе наблюдения отмечал-

ся рост доли пациентов с ремиссией. Несмотря на колебания активности РА, случаев её повышения до высокого уровня не было.

По данным проведённого анализа, подавляющее большинство пациентов (87,5%) продолжали терапию ЛМ через год после начала наблюдения. Удержание на терапии, или «выживаемость» терапии, является важной характеристикой препарата, определяющей эффективность лечения пациентов с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями, требующими постоянного медикаментозного контроля активности. По данным международных регистров, примерно половина пациентов прекращают терапию ГИБП или тсБПВП по разным причинам в течение первых 2 лет лечения [4, 5]. Наиболее частой причиной отмены препаратов является неэффективность терапии. В нашем исследовании неэффективность также была основной причиной отмены ЛМ. У 10 из 19 пациентов, прекративших лечение, ЛМ был отменен по причине первичной или вторичной неэффективности. Тем не менее, по литературным данным, иИЛ-6Р реже отменяются по причине неэффективности, чем иФНО-α. Анализ японского когортного исследования ANSWER показал, что иИЛ-6Р демонстрировали более высокое удержание пациентов на терапии и реже отменялись из-за недостаточной эффективности, чем иФНО-α, блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов и иЯК [6]. Анализ другой большой международной когорты, включавшей 31 846 курсов терапии ГИБП или иЯК, также показал более высокое сохранение эффективности

и ИЛ-6Р и иЯК по сравнению с иФНО- $\alpha$ , при этом иЯК чаще, чем иФНО- $\alpha$ , отменялись из-за НЯ [5]. Известно, что у больных РА эффективность всех ГИБП выше при раннем назначении и уменьшается с увеличением опыта применения ГИБП [7]. Данные португальского регистра, в рамках которого оценивалась эффективность второго ГИБП после переключения с иФНО- $\alpha$ , показали, что назначение второго иФНО- $\alpha$  сопровождается самым низким удержанием на терапии по сравнению с иИЛ-6Р и антителиами к CD20 [8]. В настоящей работе мы проанализировали результаты лечения препаратом ЛМ после переключения с других иИЛ-6Р, однако 79 (56%) пациентов получали ранее более 1 ГИБП. При этом удержание на терапии ЛМ в подгруппе пациентов, имевших опыт применения двух и более ГИБП, было сопоставимым с подгруппой пациентов, которым ЛМ был назначен в качестве второго ГИБП.

Согласно клиническим рекомендациям, иИЛ-6Р являются препаратами выбора для пациентов с непереносимостью стандартных БПВП [1]. В нашем исследовании 33 (23,4%) больных получали ЛМ в виде монотерапии, при сравнении исходных характеристик РА в подгруппе комбинированной терапии отмечались более высокие значения СРБ и ЧБС. Удержание на терапии ЛМ было одинаково высоким как в подгруппе монотерапии, так и в подгруппе комбинированной терапии. В рамках когортного исследования ANSWER был проведен субанализ удержания на терапии ГИБП при их назначении

в качестве монотерапии. Результаты анализа показали, что иИЛ-6Р реже других ГИБП отменяются из-за неэффективности: через 3 года после начала наблюдения терапию тоцилизумабом продолжали 81,7% пациентов в связи с сохранением эффективности, тогда как лечение инфликсимабом продолжали только 65,5% пациентов [9].

### Заключение

В ходе проведенного исследования получены дополнительные данные об эффективности ЛМ в условиях реальной клинической практики. ЛМ обеспечивал высокое удержание пациентов на терапии при использовании как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП, а также при назначении во 2-й и последующих линиях таргетной терапии. Длительное сохранение эффективной терапии является важной характеристикой препарата и должно учитываться при выборе ГИБП.

### 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, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
2. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
3. Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ, Бурмистрова НБ, Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. *Современная ревматология*. 2022;16(6):73-79. [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, Burmistrova NB, Gavrikova YuA, Dolgov VV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
4. Strand V, Miller P, Williams SA, Saunders K, Grant S, Kremer J. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis: Analysis from the Corrona RA registry. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):489-502. doi: 10.1007/s40744-017-0078-y
5. Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(10):1358-1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586
6. Ebina K, Etani Y, Maeda Y, Okita Y, Hirao M, Yamamoto W, et al. Drug retention of biologics and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: The ANSWER cohort study. *RMD Open*. 2023;9(3):e003160. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003160
7. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: Strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276-289. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
8. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(2):103-113.
9. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Hirano T, Hara R, Katayama M, et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in 4466 treatment courses of rheumatoid arthritis – The ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):91. doi: 10.1186/s13075-019-1880-4

Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>

Симонова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8372-6995>

Гаврикова Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8414-1545>

Долгов В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-5499>

Тогизбаев Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>

# Алгоритм диагностики поражения осевого скелета при псориатическом артрите

Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева, Л.Д. Воробьева, Е.Ю. Логинова, Ю.Л. Корсакова, П.О. Трёмаскина, А.В. Смирнов, М.М. Урумова, С.И. Глухова

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

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

## Контакты:

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

Поступила 16.07.2024

Принята 27.12.2024

**Цель** – разработать алгоритм диагностики поражения позвоночника при псориатическом артрите (ПсА). **Материал и методы.** Обследовано 122 больных ПсА, соответствующих критериям CASPAR (The CIASsification for Psoriatic ARthritis), с длительностью ПсА до 10 лет, имеющих аксиальное поражение. Аксиальное поражение диагностировалось при наличии как минимум одного визуализационного признака: рентгенологически достоверного (р-д) сакроилиита (СИ; двусторонний СИ  $\geq$  II ст. или односторонний  $\geq$  III ст.), или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), или  $\geq$  1 синдесмофита (параспинального оссификата) в шейном и/или поясничном отделе позвоночника (ШОП и ПОП соответственно), и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП. Определяли воспалительную боль в спине (ВБС) по критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society). Боль в спине/шее длительно – более трех месяцев, не соответствовавшую критериям ВБС ASAS, считали хронической (хрБС). **Результаты и обсуждение.** ВБС выявлена у 87 (71,3%), хрБС – у 35 (28,7%) больных, поздний возраст (после 40 лет) дебюта ВБС/хрБС – у 49 (40,2%), артрит – у 120 (98,4%), дактилит – у 75 (61,5%), энтезиты – у 69 (56,6%), псориаз – у 122 (100%), псориаз ногтей – у 90 (73,8%), изолированное аксиальное поражение без периферического артрита – у 2 (1,6%) пациентов. Р-дСИ обнаружен у 85 (69,7%) больных, у 28 (32,9%) из них р-дСИ сформировался без ВБС. Рентгенологические изменения в ШОП и/или ПОП обнаружены у 100 (82,0%); объемные некраевые синдесмофиты – у 60 (49,2%), асимметричные синдесмофиты в ПОП – у 22 (30,6%) из 72, параспинальные оссификаты – у 5 (4,1%) пациентов. Рентгенологические изменения в позвоночнике без р-дСИ выявлены у 37 (30,3%) больных, изменения в позвоночнике без изменений в крестцово-подвздошных суставах (КПС) по данным рентгенографии и МРТ – у 21 (17,2%) пациента. HLA-B27 обнаружен у 27 (31,4%) из 86 обследованных больных. Разработан алгоритм диагностики поражения позвоночника при ПсА: всем больным с ПсА вне зависимости от наличия ВБС/хрБС необходимо проводить рентгенографию таза, ПОП с захватом двух нижнегрудных позвонков и ШОП. При отсутствии р-дСИ показана МРТ КПС. Диагноз аксПсА подтверждается данными визуализации: наличием р-дСИ и/или активного СИ по данным МРТ и/или  $\geq$  1 синдесмофита (параспинального оссификата) в ШОП и/или ПОП и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП. **Ключевые слова:** псориатический артрит, аксиальное поражение **Для цитирования:** Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Воробьева ЛД, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Трёмаскина ПО, Смирнов АВ, Урумова ММ, Глухова СИ. Алгоритм диагностики поражения осевого скелета при псориатическом артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(1):79–85.

## DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR AXIAL INVOLVEMENT IN PSORIATIC ARTHRITIS

Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Lyubov D. Vorobyeva, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Polina O. Tremaskina, Alexander V. Smirnov, Margarita M. Urumova, Svetlana I. Glukhova

**The aim** – to develop a unified diagnostic algorithm for axial psoriatic arthritis (axPsA). **Subjects and methods.** 122 patients with psoriatic arthritis (PsA), duration less than 10 years, were included in the study according to CASPAR (The CIASsification for Psoriatic ARthritis) criteria, provided they also had axial involvement. Axial involvement was detected in case of radiographic sacroiliitis ((rSI); bilateral grade  $\geq$  2 or unilateral grade  $\geq$  3) or SI active according to magnetic resonance imaging (MRI) (MRI-SI), or  $\geq$  1 syndesmophyte(s) of the cervical and/or lumbar spine (CS/LS), or facet joints ankyloses of the CS. Patients were evaluated for the presence of inflammatory back pain (IBP) by ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) criteria. Back pain lasting over three months, that did not meet ASAS criteria was considered chronic back pain (chrBP). HLA-B27 antigen status was observed. **Results and discussion.** IBP was identified in 87 (71.3%), chrBP – in 35 (28.7%) patients, 49 (40.2%) patients had older age (>40 years) at back pain onset. 120 (98.4%) patients had peripheral arthritis, 75 (61.5%) – dactylitis, 69 (56.6%) – enthesitis, 122 (100%) – psoriasis, 90 (73.8%) – nail psoriasis. Isolated axial disease without peripheral arthritis was found in 2 (1.6%) patients. RSI was detected in 85 (69.7%) patients, in 28 of 85 (32.9%) patients rSI developed without IBP. Spinal lesions of the LS and CS were found in 100 (82.0%) patients, chunky “non-marginal” syndesmophytes – in 60 (49.2%), asymmetrical syndesmophytes of the LS – in 22 of 72 (30.6%), paravertebral ossification – in 5 (4.1%) patients. Isolated spinal lesions without rSI were found in 37 (30.3%), isolated spinal lesions without rSI or MRI-SI – in 21 (17.2%) patients. HLA-B27 was observed in 27 of 86 (31.4%) examined patients. Diagnostic algorithm for axPsA was developed. All PsA patients, regardless whether they experienced IBP/chrBP or not, must undergo diagnostic imaging: pelvis, LS and CS X-ray. In patients without rSI, MRI of the sacroiliac joints should be performed. AxPsA diagnosis must be confirmed by imaging. Axial involvement is detected in case of rSI or MRI-SI, or  $\geq$  1 syndesmophyte(s) of the CS/LS, or facet joints ankyloses of the CS. **Key words:** psoriatic arthritis, axial involvement **For citation:** Gubar EE, Korotaeva TV, Vorobyeva LD, Korsakova YuL, Loginova EYu, Tremaskina PO, Smirnov AV, Urumova MM, Glukhova SI. Diagnostic algorithm for axial involvement in psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(1):79–85 (In Russ.). **doi:** 10.47360/1995-4484-2025-79-85

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, которое проявляется периферическим артритом, энтезитом и дактилитом, а также поражением осевого скелета – воспалением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника [1]. Поражение позвоночника при ПсА (синоним – псориатический спондилит) принято называть аксиальным ПсА (аксПсА). Широкая вариабельность распространенности аксПсА среди больных ПсА (от 25% до 70%; по нашим данным – 55,6% [2]) связана с отсутствием единой дефиниции и общепринятых классификационных и диагностических критериев [3–5]. Изолированное поражение позвоночника, сходное с поражением при анкилозирующем спондилите (АС), при ПсА встречается крайне редко – менее чем в 5% случаев [6]. У большинства пациентов в дебюте заболевания наблюдается периферический артрит, а боль в позвоночнике в качестве первого симптома выявляется только у трети (28,8%) больных [7]. Это приводит к задержке в диагностике спондилита. В то же время поражение позвоночника ассоциируется с более тяжелым течением заболевания в целом и худшим функциональным статусом пациентов, что негативно влияет на качество их жизни [2, 8].

Результаты наших предшествующих исследований [9] и данные зарубежных когортных наблюдений [7] показали имеющееся неблагоприятное положение в диагностике аксПсА. Это связано с рядом проблем. Во-первых, у врачей отсутствует настороженность в отношении аксиального поражения при ПсА. Во-вторых, имеются сложности в выявлении клинической симптоматики из-за возможности длительного бессимптомного/малосимптомного течения спондилита и сакроилиита (СИ) при ПсА и частого сочетания аксПсА с дегенеративным поражением позвоночника. В-третьих, существующие рекомендации по ведению больных ПсА выполняются не в полном объеме. Так, пока не опубликованным данным Общероссийского регистра больных ПсА, рентгенографию позвоночника в реальной практике проводят только в 10,6% случаев. Также имеются сложности в правильной интерпретации визуализационных данных, дифференциации поствоспалительных изменений от дегенеративных, что лежит в основе гипердиагностики. Недавно опубликованные результаты российского многоцентрового исследования по ведению больных аксПсА (NiSaxPA) [9] показали, что гипердиагностика наблюдается в 38% случаев. При экспертной оценке визуализационных и клинических характеристик диагноз аксиального поражения был подтвержден только у 62% пациентов. Аналогичные проблемы в диагностике аксПсА отмечают и зарубежные авторы [10]. Между тем, следует подчеркнуть необходимость его своевременной диагностики для раннего назначения персонализированной таргетной терапии [11]. В связи с этим мы поставили перед собой задачу разработать алгоритм диагностики аксПсА.

**Цель** исследования – разработать единый алгоритм диагностики поражения позвоночника при псориатическом артрите.

### Материал и методы

В исследование включено 122 больных, в том числе 60 (49,2%) мужчин и 62 (50,8%) женщины с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006) [12]. Возраст пациентов составил в среднем  $45,6 \pm 11,4$  года, длительность

ПсА –  $4,0 \pm 3,4$  года. Были отобраны больные с наличием как минимум одного визуализационного признака аксиального поражения: рентгенологически достоверного СИ (р-дСИ), или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), и/или  $\geq 1$  синдесмофита (параспинального оссификата) в шейном (ШОП) и/или поясничном (ПОП) отделе позвоночника, и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП.

Все пациенты были последовательно госпитализированы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с марта 2022 г. по февраль 2024 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 02 от 27.01.2022). Всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), оценивали активность периферического артрита по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), активность спондилита по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка). BASDAI  $\geq 4$  соответствовал высокой активности, BASDAI  $< 4$  – низкой. ASDAS  $> 3,5$  соответствовал очень высокой активности,  $2,1 \leq ASDAS \leq 3,5$  – высокой,  $1,3 \leq ASDAS < 2,1$  – низкой, ASDAS  $< 1,3$  свидетельствовал о неактивном заболевании. Наличие воспалительной боли в спине (ВБС) оценивалось по критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) [13]. Боль в спине/шее (БС) длительностью более трех месяцев, не соответствовавшая критериям ВБС, считали хронической (хрБС); острую приступообразную БС длительностью менее 4–6 недель, связанную с нагрузкой и движением, – механической (мех-БС). При сочетании ВБС/хрБС и мех-БС констатировали смешанный ритм БС. Определяли подвижность позвоночника, используя индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [14]. Отсутствие нарушений подвижности позвоночника констатировали при BASMI=0; умеренными нарушениями подвижности считали значения BASMI от 1 до 3, выраженными – BASMI  $> 3$  баллов. Регистрировалось количество пациентов с дактилитом, энтезитом. Псориаз оценивали по BSA (Body Surface Area): при BSA  $> 3\%$  рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index), выявляли псориаз ногтей. При BSA  $\geq 10\%$  и/или PASI  $\geq 10$  констатировали тяжелый псориаз. Выполняли рентгенографию кистей, стоп, таза, ШОП и ПОП с использованием стандартных методов. Оценивали эрозии (множественные эрозии – 5 и более), остеолит, внесуставные костные пролиферации, анкилоз суставов. Р-дСИ считали двусторонний СИ II стадии и выше или односторонний III стадии и выше по Kellgren, т. е. соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям [15]. СИ считали симметричным при наличии двусторонних изменений крестцово-подвздошных суставов (КПС), соответствующих одной и той же стадии (например, 2-2, 3-3, 4-4). Если изменения КПС с разных сторон соответствовали разным стадиям (например, 2-0, 2-1, 2-3, 2-4, 3-4), СИ считали асимметричным. Изменения в КПС 0-1, 1-1 расценивали как отсутствие СИ. 35 пациентам без признаков р-дСИ провели МРТ КПС на аппарате Philips Multiva 1.5 TESLA (Philips, Нидерланды). Активный СИ при МРТ диагностировали в режиме STIR при выявлении зоны отека костного мозга (ОКМ) в субхондральных отделах КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии 2 и более зон ОКМ на одном срезе [16]. При выявлении хронического

СИ в режиме T1 оценивали структурные изменения: эрозии, жировую метаплазию, субхондральный склероз и анкилоз [16]. Рентгенологическими проявлениями поражения позвоночника считали синдесмофиты, паравертебральные оссификаты и анкилоз дугоотростчатых суставов ШОП. Синдесмофиты описывали как симметричные и асимметричные, смыкающиеся и несмыкающиеся, объемные и маленькие, единичные и множественные. Определяли число пациентов с изолированным поражением позвоночника без СИ. Результаты рентгенографии оценивались двумя независимыми экспертами: рентгенологом, не имевшим клинической информации о пациенте, и ревматологом. 86 пациентам было проведено типирование антигена HLA-B27 методом полимеразной цепной реакции.

Для характеристики количественных показателей при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), при распределении, отличном от нормального, – медиану ( $Me$ ), 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения частоты качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Количественные показатели анализировали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Использовали метод одномерной логистической регрессии для оценки отношения шансов (ОШ) с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). При разработке алгоритма диагностики поражения позвоночника при ПсА учитывали частоту клинических и визуализационных признаков.

## Результаты

ВБС (при осмотре и/или по данным анамнеза) выявлена у 87 (71,3%), хрБС – у 35 (28,7%), мех-БС – у 41 (33,6%), перемежающаяся боль в ягодицах – у 63 (51,6%), смешанный характер БС – у 41 (35,0%) больного. Медиана длительности ВБС/хрБС составила 5,0 [2,0; 7,0] лет. У 49 (40,2%) пациентов отмечался поздний возраст начала ВБС/хрБС (после 40 лет). У 101 (82,8%) пациента была выявлена высокая активность спондилита по BASDAI, у 96 (78,7%) – по ASDAS-СРБ. Медиана BASDAI

составила 5,8 [4,3; 7,1] ASDAS-СРБ – 2,3 [2,2; 3,2]. Ограничение ротации ШОП обнаружено у 85 (69,7%) пациентов. Нормальная подвижность позвоночника была выявлена у 3 (2,5%) больных, умеренные нарушения по BASMI определялись у 86 (70,5%), выраженные – у 33 (27%) пациентов. Артрит при осмотре был выявлен у 106 (86,9%) пациентов: полиартрит – у 59 (48,4%), олигоартрит – у 47 (38,5%); артрит в анамнезе – у 120 (98,4%). Медиана ЧБС составила 12,0 [6,0; 19,5], ЧПС – 4,0 [2,0; 11,8]. Дактилит при осмотре был обнаружен у 47 (38,5%), в анамнезе – у 75 (61,5%) больных. Энтезиты при осмотре выявлены у 69 (56,6%) пациентов, пяточный энтезит в настоящем или в прошлом был у 71 (58,2%) больного. Медиана энтезиальных индексов: LEI (Leeds Enthesitis Index) – 0,0 [0,0; 2,0], MASES (Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – 0,0 [0,0; 1,8]. Изолированное аксиальное поражение без периферического артрита и дактилита наблюдалось у 2 (1,6%) пациентов. Псориаз в настоящем или в прошлом имелся у всех пациентов, псориаз при осмотре был выявлен у 120 (98,4%) больных, тяжелый псориаз – у 30 (24,6%), псориаз ногтей – у 90 (73,8%). HLA-B27 обнаружен у 27 (31,4%) из 86 обследованных больных.

Частота клинических признаков аксПсА представлена на рисунке 1.

### Рентгенография таза

Р-дСИ был обнаружен у 85 (69,7%), симметричный СИ – у 66 (54,1%), асимметричный СИ – у 44 (36,1%), анкилоз КПС – у 3 (2,5%) больных. У 32 (26,2%) пациентов СИ не выявлен, у 37 (30,3%) р-дСИ отсутствовал. У 28 (32,9%) больных р-дСИ сформировался без ВБС.

### Рентгенография позвоночника

Рентгенологические изменения как в ШОП, так и в ПОП обнаружены у 100 (82,0%) пациентов; рентгенологические изменения в ШОП – у 90 (73,8%), в ПОП – у 72 (59,0%); изолированное поражение только ШОП (без изменений в ПОП) – у 28 (23,0%) больных. Объемные некраевые синдесмофиты в ШОП и/или ПОП

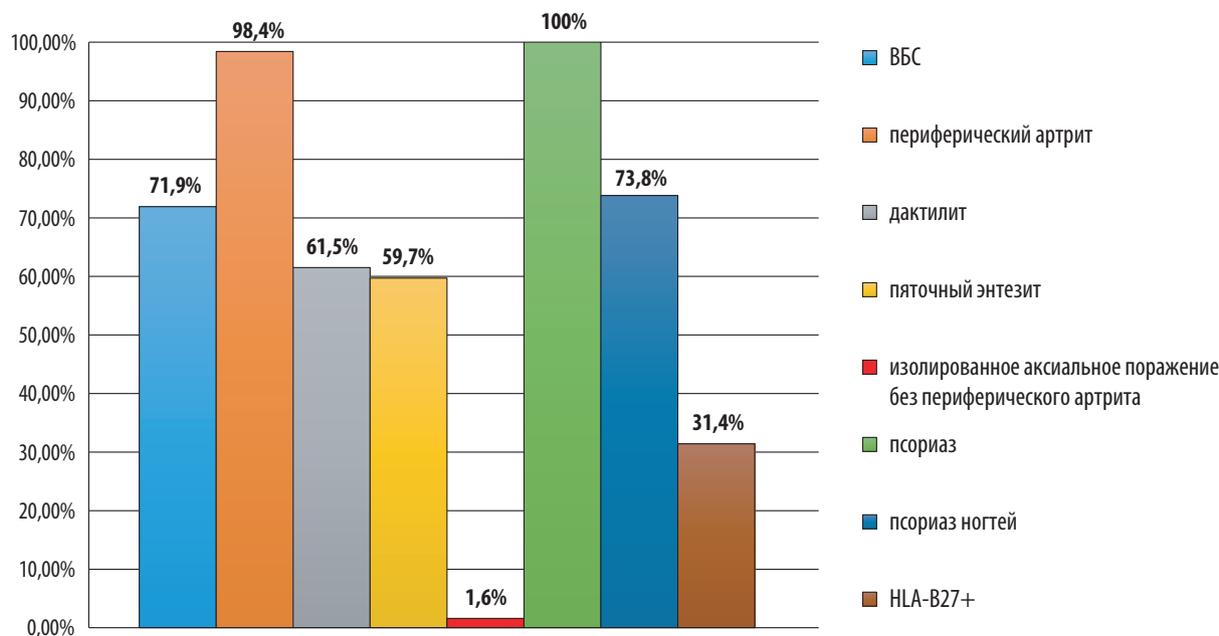


Рис. 1. Частота клинических признаков аксиального псориатического артрита

выявлены у 60 (49,2%), асимметричные синдесмофиты в ПОП – у 22 (30,6%) из 72 пациентов. Паравертебральные оссификаты обнаружены в 5 (4,1%) случаях. Рентгенологические изменения в позвоночнике без р-дСИ выявлены у 37 (30,3%) больных.

**Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов**

Пациентам, не имевшим признаков р-дСИ, провели МРТ КПС. У 16 пациентов при МРТ был выявлен активный СИ (МРТ-СИ), у 19 активный СИ отсутствовал, у 2 пациентов МРТ не проводилась. У всех пациентов, не имевших изменений в КПС (по данным как рентгенографии, так и МРТ), были выявлены рентгенологические изменения в позвоночнике ( $n=21$  – 17,2%). У 6 из 16 пациентов с активным МРТ-СИ также имелись синдесмофиты, у 10 (8,2%) больных с активным МРТ-СИ рентгенологические признаки поражения КПС и позвоночника отсутствовали.

**Рентгенография кистей и стоп**

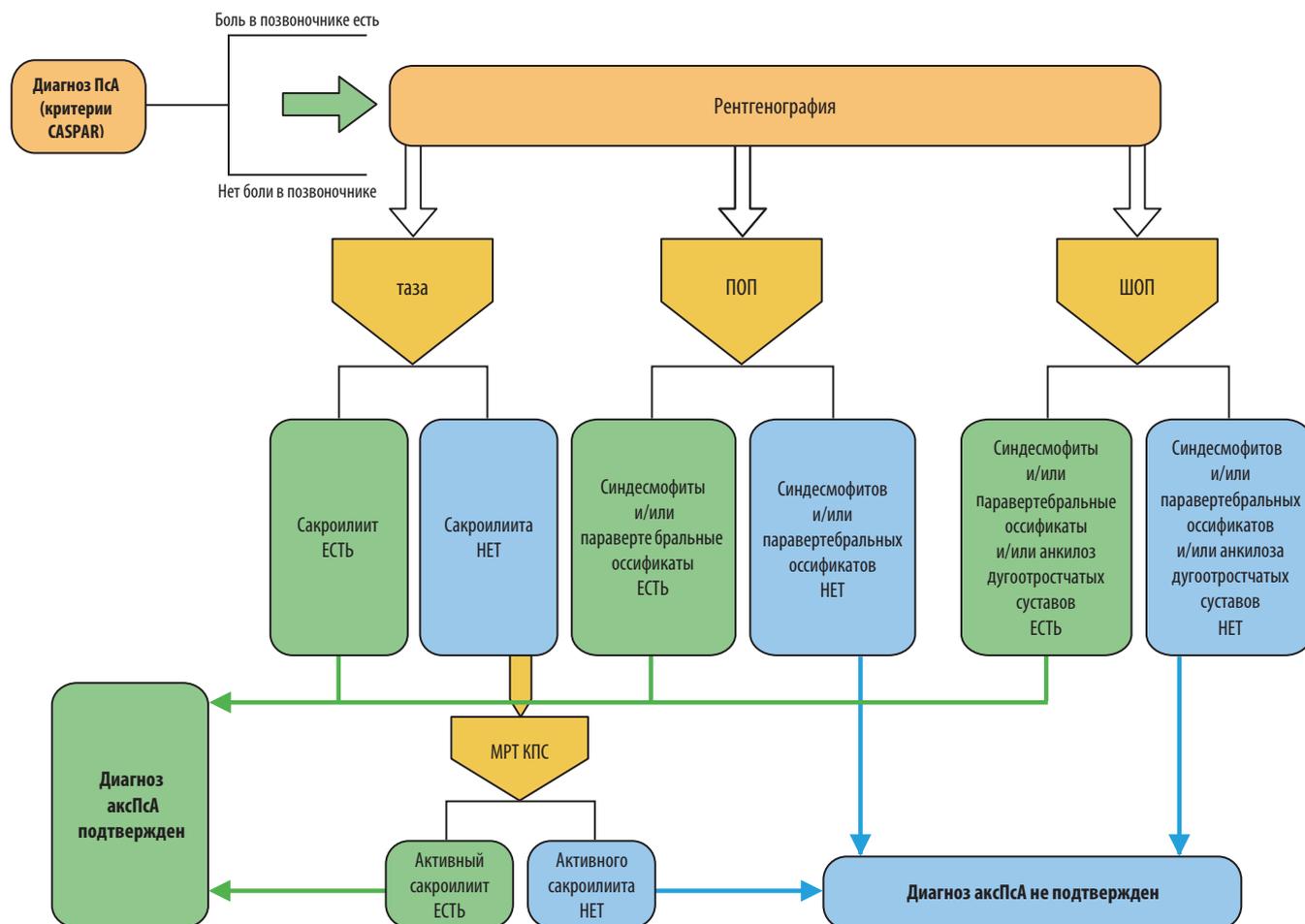
Эрозии обнаружены у 60 (49,2%), множественные эрозии – у 29 (23,8%), остеолиз – у 25 (20,5%), внесуставные костные пролиферации – у 62 (50,8%), анкилоз суставов – у 10 (8,2%) больных.

На основании результатов проведенного обследования нами разработан алгоритм диагностики поражения осевого скелета при ПсА (рис. 2).

**Обсуждение**

В результате проведенного исследования впервые в Российской Федерации разработан алгоритм диагностики поражения позвоночника при ПсА. В доступной нам литературе мы нашли только одну работу, в которой даны общие подходы к ведению пациентов с псориазом/ПсА, имеющих хрБС [10], которая в нашем исследовании была выявлена у всех пациентов. Однако при разработке настоящего алгоритма мы учитывали возможность бессимптомного течения аксиального поражения у 25–50% пациентов [4, 17] (так называемый «молчащий СИ» или «silent disease» в англоязычной литературе). В связи с этим мы предлагаем всем пациентам с ПсА (при соответствии диагноза критериям CASPAR (2006) [12]), независимо от наличия у них БС, проводить комплексное визуализационное обследование для выявления поражения позвоночника.

Следует подчеркнуть, что у всех пациентов, включенных в настоящее исследование, аксиальное поражение было



**Рис. 2.** Алгоритм диагностики поражения осевого скелета при псориатическом артрите (ПсА): CASPAR – The Classification for Psoriatic Arthritis; ПОП – поясничный отдел позвоночника; ШОП – шейный отдел позвоночника; аксПсА – аксиальный псориатический артрит; МРТ – магнитно-резонансная томография; КПС – крестцово-подвздошные суставы; рентгенография таза проводится в прямой проекции; рентгенография поясничного отдела позвоночника – с захватом двух ниже-грудных позвонков – в прямой и боковой проекциях; рентгенография шейного отдела позвоночника – в боковой проекции

подтверждено данными визуализации. Рентгенограммы и МРТ оценивались вслепую опытным рентгенологом, не имевшим клинической информации о пациенте. В то же время известно, что нередко аксиальное поражение при ПсА диагностируется согласно мнению ревматолога [8, 18, 19] на основании только клинической симптоматики, без строгого учета данных визуализации. При этом очевидно, что аксиальная симптоматика у больных ПсА (особенно у пациентов старшего возраста) не всегда связана с истинным аксПсА (воспалительными и поствоспалительными изменениями осевого скелета), поскольку хрБС широко распространена среди населения в целом. По данным немецких авторов, ее частота составляет 22,5% [20], а в старших возрастных группах она значительно выше — 21–75% [21]. Даже наличие ВБС не всегда является маркером воспалительного заболевания позвоночника. ВБС может быть проявлением и дегенеративно-дистрофического поражения, например, дегенеративного поражения диска, конденсирующего илита и др. [22]. И напротив, р-дСИ может сформироваться без ВБС (по материалам настоящего исследования — в трети случаев). Наши данные согласуются с результатами недавно опубликованной работы [23], в которой было показано, что ВБС наблюдаются только у 45% больных аксПсА. Таким образом, визуализация аксиального скелета (наиболее часто с этой целью используются рентгенография и МРТ) остается ключевым методом для диагностики аксПсА. Наличие визуализационного доказательства аксиального поражения у 100% пациентов является сильной стороной нашей работы в отношении полученных выводов.

Согласно представленному алгоритму, всем больным ПсА необходимо в первую очередь проводить рентгенографию аксиального скелета: таза (в прямой проекции), ПОП с захватом двух нижне-грудных позвонков (в двух проекциях) и ШОП (в боковой проекции), — что соответствует российским рекомендациям [24]. Необходимо информировать практикующих ревматологов о важности проведения своевременного и полноценного инструментального обследования больных ПсА, поскольку в ревматологической практике чаще всего проводится только рентгенография таза (с целью выявления р-дСИ), что является причиной гиподиагностики аксПсА. Так, по данным нашего исследования, у 30% больных аксПсА р-дСИ не сформировался.

Особенно важно, что при аксПсА возможно поражение позвоночника без вовлечения КПС [25–28], что принципиально отличает аксПсА от АС [25, 29, 30]. По результатам настоящего исследования у трети (30,3%) пациентов при рентгенографии были выявлены структурные изменения в позвоночнике без признаков р-дСИ, что согласуется с данными D.R. Jadon и соавт. [4] и результатами наших предшествующих работ [26–28]. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения рентгенографии позвоночника всем пациентам с ПсА.

Известно, что при аксПсА могут формироваться синдесмофиты — как типичные для аксиального спондилоартрита (аксСпА) (т. е. «нежные» краевые, симметричные синдесмофиты), так и достаточно атипичные (т. е. асимметричные «грубые» некраевые синдесмофиты, паравертебральные оссификаты). По нашим данным, объемные «грубые» синдесмофиты («chunky» — в англоязычной литературе) были выявлены достаточно часто, в половине (49,2%) случаев, асимметричные синдесмофиты — у трети (30,6%) пациентов. Следует подчеркнуть, что диагностика аксиального поражения при интактных КПС и при наличии

атипичных «грубых» синдесмофитов может быть непростой задачей и требует дифференциации с дегенеративными изменениями (остеофитами, оссификацией при диффузном идиопатическом гиперостозе скелета). Особую сложность представляет диагностика аксПсА у лиц старшего возраста при сочетании поствоспалительных структурных изменений (как проявление аксПсА) и невоспалительных дегенеративных изменений позвоночника, что требует высокой квалификации рентгенолога. В связи с этим необходимо отметить, что в нашей когорте пациентов у значительного числа больных (40%) был поздний возраст дебюта хрБС/ВБС, после 40 лет, что затрудняет клиническую диагностику. Позднее начало болей в спине при аксПсА было показано в наших предшествующих исследованиях (правда, несколько реже — в трети случаев) [26–28] и в работах других авторов [30, 31]. В такой ситуации особенно важна визуализационная диагностика.

Очевидно, что рентгенография — это «золотой стандарт» для выявления пациентов с уже продвинутой стадией аксиального поражения. Для диагностики ранней стадии аксПсА необходима МРТ. Всем пациентам с ПсА, не имеющим признаков р-дСИ, мы рекомендуем проведение МРТ КПС. По нашим данным, у 45,7% из 35 обследованных пациентов без р-дСИ был выявлен МРТ-СИ. У всех пациентов без СИ (по данным как рентгенографии, так и МРТ) обнаружены синдесмофиты. Таким образом, с учетом данных МРТ КПС изолированное поражение позвоночника без СИ имелось у 17,2% пациентов. В то же время выявлена небольшая группа больных ( $n=10$  — 8,2%) без рентгенологических изменений как в КПС, так и в позвоночнике, но с активным МРТ-СИ, подтверждающим наличие у них аксиального поражения. Однако часть наших пациентов на момент включения в исследование уже получали генно-инженерные биологические препараты, что могло повлиять на частоту обнаружения активного СИ при МРТ. Это является ограничением нашей работы.

Необходимо отметить, что МРТ позвоночника в данной работе не проводили, что является определенной слабостью нашего исследования. Это связано с несколькими причинами: во-первых, МРТ-обследование позвоночника не входило в дизайн исследования; во-вторых, четкие МРТ критерии спондилита для аксПсА отсутствуют. Не исключено, что обновленные дефиниции МРТ спондилита, разработанные экспертами ASAS для аксСпА [32], могут иметь только ограниченное применение при аксПсА, что связано с различиями в иммунопатогенезе этих заболеваний. Как показали в своей работе D. McGonagle и соавт. [33], в основе иммунопатологического процесса при аксПсА в первую очередь лежит лигаментит, а не остейт (как при других вариантах аксСпА). В то же время, согласно недавно опубликованным результатам исследования [34], в котором пациентам с аксПсА проводили МРТ КПС и всех отделов позвоночника, в 25% случаев обнаружен изолированный спондилит без СИ. Но сами авторы работы подчеркивают, что данная группа пациентов была очень малочисленна. Это исследование также продемонстрировало, что ВБС у больных аксПсА не коррелирует с данными МРТ. В настоящее время стартовало исследование AXIS [35], где всем пациентам с ПсА проводятся рентгенография и МРТ всех отделов аксиального скелета. Ожидается, что по результатам этого исследования будут сформулированы единая дефиниция и диагностические критерии аксПсА. В дальнейшем, когда будут получены данные о характере МРТ-изменений

в позвоночнике и разработаны критерии их оценки, настоящий алгоритм будет дополнен.

Закономерным является вопрос о частоте проведения инструментального обследования тем пациентам, у которых исходно аксиальное поражение выявлено не было. На сегодняшний день информации о скорости рентгенологического прогрессирования при аксПсА нет. Основываясь на данных, полученных для аксСпА [36], визуализационный скрининг целесообразно проводить 1 раз в 2 года.

В представленном алгоритме диагностики поражения позвоночника при ПсА отсутствует необходимость типирования HLA-B27. Это связано с тем, что в настоящем исследовании только треть (31%) пациентов оказались позитивны по HLA-B27. Кроме того, статистически значимых визуализационных различий между группами в зависимости от HLA-B27-статуса не наблюдалось. Следует отметить, что наши данные не совпадают с результатами обследования крупной международной когорты, куда вошли 244 пациента с аксПсА (25% из них были позитивны по HLA-B27) [37]. По данным этого исследования, у HLA-B27-позитивных пациентов имеются более выраженные рентгенологические изменения, чаще наблюдаются краевые и симметричные синдесмофиты, аналогичные синдесмофитам при АС. В то же время у HLA-B27-негативных больных (часто это носители HLA-B08) имеется так называемый «альтернативный фенотип» [25], при котором наблюдается асимметрия поражения КПС и позвоночника, выявляется рентгенологически менее выраженный СИ, возможно образование синдесмофитов

при интактных КПС, образуются «грубые» синдесмофиты и параспинальные оссификаты [17, 25, 38]. Требуются дальнейшие исследования для изучения роли антигенов HLA I класса при аксПсА.

Таким образом, представленный нами алгоритм диагностики поражения позвоночника при ПсА может использоваться в клинической практике. При этом ключевым методом диагностики является визуализация аксиального скелета, в первую очередь рентгенография и МРТ. В заключение следует подчеркнуть, что наличие хрБС у больных ПсА не всегда является надежным критерием диагностики аксПсА.

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

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: State of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65-70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65
- Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Седунова МВ, и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):401-406. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotayeva TV, Glukhova SI, Sedunova MV, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: Data from real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):401-406 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-401-406
- Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: Same or different? *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(4):329-334. doi: 10.1097/BOR.0000000000000609
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial disease in psoriatic arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
- Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis: The presence and progression of unilateral grade 2 sacroiliitis in a psoriatic arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):464-468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.007
- Kwok TSH, Sutton M, Pereira D, Cook RJ, Chandran V, Haroon N, et al. Isolated axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1678-1684. doi: 10.1136/ard-2022-222537
- Puche-Larrubia MÁ, Ladehesa-Pineda L, Vázquez-Mellado J, Escudero-Contreras A, Gratacós J, Juanola X, et al. Identification of the first signs or symptoms in different spondyloarthritis subtypes and their association with HLA-B27: Data from REGISPONSER and RESPONDIA registries. *RMD Open*. 2023;9(3):e003235. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003235
- Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094
- Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Василенко ЕА, Ильевский ИЮ, и др. Результаты неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с аксиальным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики (NiSaXPA). *Современная ревматология*. 2023;17(6):22-30. [Korotayeva TV, Gubar EE, Loginova EY, Korsakova YL, Vasilenko EA, Ilyevsky IY, et al. Results of a non-interventional observational multicenter study of the management of patients with axial psoriatic arthritis in real-life clinical practice (NiSaXPA). *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):22-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-22-30
- Poddubnyy D. Managing psoriatic arthritis patients presenting with axial symptoms. *Drugs*. 2023;83:497-505. doi: 10.1007/s40265-023-01857-w
- 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
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi: 10.1002/art.21972
- Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-788. doi: 10.1136/ard.2008.101501
- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694-1698.

15. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
16. Maksymowich WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: An update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589
17. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Axial psoriatic arthritis: Update on a longterm prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2744-2750. doi: 10.3899/jrheum.090412
18. Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, Dogru A, Bayindir O, Ozisler C, et al. Axial psoriatic arthritis: The impact of underdiagnosed disease on outcomes in real life. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3443-3448. doi: 10.1007/s10067-018-4173-4
19. Ogdie A, Blachley T, Glynn M, Rebello S, Dube B, Mclean R, et al. Comparison of patients with psoriatic arthritis (PsA) and investigator-defined axial PsA to patients with PsA and elevated patient-reported spine pain: Findings from the Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis (PsA/SpA) registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79 (Suppl 1):34-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1072
20. Schmidt CO, Günther KP, Goronzy J, Albrecht K, Chenot JF, Callhoff J, et al. Häufigkeiten muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen in der bevölkerungsbezogenen NAKO Gesundheitsstudie [Frequencies of musculoskeletal symptoms and disorders in the population-based German National Cohort (GNC)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2020;63(4):415-425 (In German). doi: 10.1007/s00103-020-03110-1
21. de Souza IMB, Sakaguchi TF, Yuan SLK, Matsutani LA, do Espírito-Santo AS, Pereira CAB, et al. Prevalence of low back pain in the elderly population: A systematic review. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e789. doi: 10.6061/clinics/2019/e789
22. Poddubnyy D, Weineck H, Diekhoff T, Redeker I, Gobejshvili N, Llop M, et al. Clinical and imaging characteristics of osteitis condensans ilii as compared with axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3798-3806. doi: 10.1093/rheumatology/keaa175
23. Wang W, Lee YH, Wei JC, Mease P. Similarities and differences between axial spondyloarthritis and axial psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(3):407-409. doi: 10.1111/1756-185X.14537
24. Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориаз артропатический артрит. 2021. [Clinical recommendations. Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis. 2021 (In Russ.)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2) (Accessed: 13th July 2022).
25. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1193-1195. doi: 10.1093/rheumatology/kez629
26. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Сухинина АВ, и др. Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориазическом артрите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):465-472. [Gubar EE, Korotaeva TV, Korsakova YuV, Loginova EYu, Smirnov AV, Sukhinina AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial involvement in psoriatic arthritis in real-life clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):465-472 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-465-472
27. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Сухинина АВ, и др. Оценка возможности применения критериев аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита для диагностики поражения позвоночника при псориазическом артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):493-500. [Gubar EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Sukhinina AV, et al. Evaluation of the possibility of axial psoriatic arthritis patients meet classification criteria for axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):493-500. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-493-500
28. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Воробьева ЛД, Трёмаскина ПО, Агафонова ЕМ, и др. Сравнительная характеристика аксиального спондилоартрита и псориазического артрита с поражением позвоночника. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(2):168-175. [Gubar EE, Korotaeva TV, Dubinina TV, Vorobyeva LD, Tremaskina PO, Agafonova EM, et al. Comparative characteristics of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(2):168-175 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-168-175
29. Poddubnyy D, Jadon DR, van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):880-887. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.006
30. Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: A critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
31. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, Gladman DD. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1340-1346. doi: 10.1093/rheumatology/kez457
32. Baraliakos X, Østergaard M, Lambert RG, Eshed I, Machado PM, Pedersen SJ, et al. MRI lesions of the spine in patients with axial spondyloarthritis: An update of lesion definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1243-1251. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222081
33. 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
34. Diaz P, Feld J, Eshed I, Eder L. Characterising axial psoriatic arthritis: Correlation between whole spine MRI abnormalities and clinical, laboratory and radiographic findings. *RMD Open.* 2022;8:e002011. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002011
35. Poddubnyy D, Baraliakos X, van den Bosch F, Braun J, Coates LC. Axial Involvement in Psoriatic Arthritis cohort (AXIS): The protocol of a joint project of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) and the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2021;13:1-11. doi: 10.1177/1759720X211057975
36. Poddubnyy D, Protopopov M. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(6):525-533. doi: 10.80/1744666X.2018.1477591
37. Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales EA, Braun J, Chandran V, et al. The phenotype of axial spondyloarthritis: Is it dependent on HLA-B27 status? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(6):856-860. doi: 10.1002/acr.24174
38. Eder L, Chandran V, Gladman DD. What have we learned about genetic susceptibility in psoriasis and psoriatic arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):91-98. doi: 10.1097/BOR.000000000000136

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Применение индекса необратимых повреждений при системной склеродермии

Л.П. Ананьева, В.В. Бабак, А.Д. Колтакова, О.А. Конева, О.В. Десинова, М.Н. Старовойтова, О.Б. Овсянникова, Р.У. Шаяхметова

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:** Ананьева Лидия Петровна, [lpapa@yandex.ru](mailto:lpapa@yandex.ru)  
**Contacts:** Lidia P. Ananyeva, [lpapa@yandex.ru](mailto:lpapa@yandex.ru)

Поступила 27.09.2024  
Принята 27.12.2024

**Актуальность.** Оценка необратимого органного повреждения у больных системной склеродермией (ССД) является сложной задачей. Предложенный в 2019 г. индекс повреждения SCTC-DI (Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index) изучен недостаточно и требует апробации для более широкого применения. **Цель** исследования – изучить формирование у пациентов с системной склеродермией необратимых органных повреждений, оцениваемых с помощью SCTC-DI при проспективном наблюдении в течение одного года.

**Материалы и методы.** Было выполнено проспективное наблюдательное исследование, в рамках которого дважды с интервалом, медиана которого составила 12 [10; 14] мес., определялся SCTC-DI у 74 совершеннолетних больных ССД. В этой группе было 62 (84%) женщины, средний возраст больных составлял  $48 \pm 13$  лет. Диагноз ССД соответствовал классификационным критериям прогрессирующего системного склероза и в 43 (58%) случаях ССД была представлена лимитированной формой. Медиана давности заболевания составила 92 [47; 164] мес. Критерием включения было значение  $SCTC-DI \geq 1$  как минимум по одному из 23 показателей в одной из точек оценки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

**Результаты исследования.** При включении в исследование медиана SCTC-DI составила 7,5 [4; 12] (min–max: 0–23). 27 (36%) пациентов исходно имели низкую степень повреждений ( $SCTC-DI \leq 5$ ), остальные – умеренную или тяжелую. При повторной оценке медиана SCTC-DI снизилась до 7 [4; 10] (min–max: 0–17;  $p=0,023$ ). Через 1 год произошло статистически значимое снижение частоты дигитальных язвочек, клинических признаков гипотонии пищевода и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В то же время увеличилась частота выявления заболевания миокарда, связанного с ССД ( $p < 0,001$ ). При этом наблюдалось уменьшение счета сосудистых изменений и повреждения желудочно-кишечного тракта ( $p < 0,001$ ), а также увеличение счета сердечно-сосудистых нарушений ( $p=0,027$ ). Снижение суммарного счета SCTC-DI было статистически значимо взаимосвязано с применением пероральных глюкокортикоидов в период исследования ( $p=0,011$ ), а также циклофосамида в анамнезе ( $p=0,015$ ).

**Заключение.** SCTC-DI был предложен для объективной оценки изменений состояния пациентов с ССД и учитывает необратимые изменения основных проявлений заболевания, что отражается в увеличении значения индекса со временем. В данном исследовании наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение суммарного счета SCTC-DI при разнонаправленном изменении значений его отдельных составляющих. Применение SCTC-DI выявило определенные недостатки данного индекса, которые накладывают существенные ограничения на его использование в клинической практике. Их наличие указывает на необходимость дальнейшей работы по валидации SCTC-DI и более четких дефиниций основных показателей необратимого повреждения.

**Ключевые слова:** прогрессирующий системный склероз, индекс повреждения, SCTC-DI

**Для цитирования:** Ананьева ЛП, Бабак ВВ, Колтакова АД, Конева ОА, Десинова ОВ, Старовойтова МН, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ. Применение индекса необратимых повреждений при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):86–94.

## THE USE OF THE SCLERODERMA CLINICAL TRIALS CONSORTIUM DAMAGE INDEX N SYSTEMIC SCLEROSIS

Lidia P. Ananyeva, Valeriya V. Babak, Anastasiya D. Koltakova, Olga A. Koneva, Oxana V. Desinova, Mayya N. Starovoytova, Olga B. Ovsyannikova, Rushana U. Shayakhmetova

**Background.** The assessment of organ damage in patients with systemic sclerosis (SSc) is challenging. The Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI) proposed in 2019 has not been sufficiently studied and requires testing for wider use.

**The aim** of the study was to examine the progression of organ damage in patients with systemic sclerosis assessed by SCTC-DI during a one-year prospective follow-up.

**Materials and methods.** A prospective observational study was performed, within the framework of which the SCTC-DI was assessed twice with an interval of 12 [10; 14] months in 74 adult patients (62 (84%) women) with SSc with an average age of  $48 \pm 13$  years. SSc was classified according to the criteria of progressive systemic sclerosis and in 43 (58%) cases was represented by a limited form. The duration of the disease was 92 [47; 164] months. The inclusion criterion was  $SCTC-DI \geq 1$  point for at least one of 23 indicators at one of the assessment points. Statistical data processing was performed using parametric and nonparametric analysis methods.

**Results of the study.** At inclusion in the study, the median (Me) of the SCTC-DI was 7.5 [4; 12] points (min–max: 0–23). 27 (36%) patients initially had a low degree of damage ( $SCTC-DI \leq 5$ ), the rest had moderate or severe damage. Upon repeated assessment, the Me of SCTC-DI decreased to 7 [4; 10] points (min–max: 0–17;  $p=0.023$ ). After one year, there was a significant decrease in the incidence of digital ulcers, clinical signs of esophageal hypotension and symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD). At the same time, the incidence of myocardial disease associated with SSc increased ( $p < 0.001$ ). There was also a decrease in the median vascular and gastrointestinal tract damage scores ( $p < 0.001$ ), and an increase in the median cardiovascular score ( $p=0.027$ ). The decrease in the total SCTC-DI score was statistically associated with the use of oral glucocorticoid therapy during the study period ( $p=0.011$ ), as well as cyclophosphamide anamnesis ( $p=0.015$ ).

**Conclusion.** The SCTC-DI was proposed for an objective assessment of changes in the condition of patients with SSc and takes into account irreversible changes in the main manifestations of the disease, which is reflected in an increase in the index value over time. In this study, the total SCTC-DI slightly but reliably increased with a multidirectional change in the values of individual index components. The use of the DI revealed certain of its shortcomings, which impose significant restrictions on its use in practice and mean the need for further work on validating the DI and more precise definitions of the main indicators of irreversible damage.

**Key words:** progressive systemic sclerosis, damage index, SCTC-DI

**For citation:** Ananyeva LP, Babak VV, Koltakova AD, Koneva OA, Desinova OV, Starovoytova MN, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU. The use of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):86–94 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-86-94

## Введение

Для оказания эффективной помощи пациентам с ревматическими заболеваниями широко используются валидированные критерии оценки состояния и исходов болезни. Клинические инструменты, которые адекватно измеряют ущерб здоровью, востребованы как в клинической практике, так и при проведении научных исследований и клинических испытаний, поскольку потенциально позволяют оценить накопление повреждений с течением времени. Совокупная оценка необратимых повреждений, вызванных мультисистемными ревматическими заболеваниями, осуществляется с помощью комплексных индексов, специально разработанных для ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), идиопатических воспалительных миопатий, синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома и др. [1]. Подобный инструмент для оценки кумулятивных повреждений органов – индекс повреждения (ИП) SCTC-DI (Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index), который потенциально может унифицировать подходы к определению повреждений и улучшить качество исследований при системной склеродермии (ССД; прогрессирующий системный склероз), – был разработан и валидирован в 2019 г. [2].

ССД является редким системным аутоиммунным заболеванием, связанным с высокой смертностью. Она характеризуется дисрегуляцией иммунитета, васкулопатией и дисфункцией фибробластов, повышение активности которых приводит к избыточному отложению компонентов внеклеточного матрикса, фиброзу и необратимому повреждению органов [3]. Стратегию и тактику терапии ССД определяют два фундаментальных понятия, которые отражают разные ключевые аспекты заболевания – активность и тяжесть. Как и при других системных заболеваниях, активность ССД отражает потенциально обратимые проявления заболевания, и лечение нацелено на эти нарушения, чтобы их купировать и, таким образом, предотвратить накопление необратимых повреждений [4]. Предполагается, что изменение активности имеет двунаправленный характер и, увеличиваясь или уменьшаясь во времени, отражает обострения (рецидивы) или уменьшение выраженности симптомов и ремиссии заболевания. Повреждение представляет собой необратимую потерю анатомической структуры или физиологической функции органа, и, следовательно, изменение ИП должно быть однонаправленным, а степень повреждений со временем увеличивается [2]. Индексы активности и ИП предназначены для количественного измерения важнейших характеристик болезни – обратимых и необратимых патологических изменений, они обеспечивают возможность различать эти два состояния.

Разработка и создание ИП при ССД связаны с большими трудностями. В отличие от других ревматических заболеваний, которые имеют рецидивирующе-ремиттирующее течение с чередованием клинически очевидных обострений и улучшений, течение ССД нередко представляет собой маломанифестное, но, по сути, прогрессирующее поражение кожи и внутренних органов. Оценка статуса болезни в конкретный момент времени (*в «одной точке»*) затруднена не только из-за выраженного полиморфизма клинических проявлений, но и из-за стертости активных фаз болезни и периодов относительного клинического «покоя», во время которых повреждение органов продолжает нарастать [5]. Имеет значение и характерное для ССД замедленное развитие и чередование разных фаз болезни по сравнению, например, с РА или СКВ. При ССД повреждение отражает как прошлую, так и постоянную активность заболевания, а растущее бремя повреждений может четко указывать на его прогрессирование [6]. При разработке ИП для ССД сформулировано следующее его определение: «повреждение при ССД – это постоянное и необратимое нарушение анатомической структуры или физиологической функции, вызванное ССД и не являющееся вторичным по отношению к ее лечению или сопутствующим заболеваниям». Подчеркивается, что повреждение должно быть дифференцировано от активности заболевания, которая потенциально обратима, и от тяжести болезни, которая включает как активность, так и повреждение [2]. Индекс получил название Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index. Многокомпонентный по структуре, SCTC-DI включает 6 разделов, позволяющих оценить в баллах 23 параметра болезни. Было показано, что каждый параметр индекса имеет значимую связь с качеством жизни, связанным со здоровьем. Максимальный общий счет SCTC-DI составляет 55 баллов. Предлагается выделять три степени повреждения: 0–5 баллов – низкая; 6–12 баллов – умеренная; ≥13 баллов – тяжелая. SCTC-DI был валидирован на внешней когорте и оказался прогностическим фактором ухудшения физического состояния (morbidity) и смертности. Ретроспективное изучение SCTC-DI на большой когорте пациентов показало увеличение его значения с течением времени за 10-летний период наблюдения [7], что предполагает перспективность его применения для объективной оценки изменения состояния пациентов с ССД. Нарастание значения SCTC-DI у пациентов с ССД за 5-летний период наблюдения также было показано в небольшом ретроспективном исследовании отечественных авторов [8].

В связи с вышесказанным **целью** нашего исследования было изучение формирования необратимых органных повреждений у пациентов с системной склеродермией, оцениваемых с помощью индекса повреждения SCTC-DI.

**Материалы и методы**

Для изучения динамических изменений SCTC-DI на фоне терапии было предпринято проспективное наблюдательное исследование, в рамках которого пациенты оценивались дважды с интервалом, медиана которого составила 12 [10; 14] мес. Критерием включения было значение SCTC-DI  $\geq 1$  как минимум по одному из 23 показателей в одной из точек оценки. В исследование было включено 74 пациента, их средний возраст составил  $48 \pm 13$  лет, медиана давности заболевания – 92 [47; 164] мес. В этой группе было 12 (16%) мужчин и 62 (84%) женщины. Все пациенты имели достоверный диагноз ССД, соответствующий критериям прогрессирующего системного склероза [9]. Лимитированную форму болезни имели 43 (58%) пациента, диффузную – 31 (42%).

Для подсчета SCTC-DI было проведено специальное обследование, позволившее у каждого пациента количественно оценить 23 параметра из 6 разделов возможных поражений (мышечно-скелетные плюс кожные, сосудистые, желудочно-кишечные, респираторные, кардиоваскулярные и почечные).

В связи с тем, что некоторые методы обследования не являются рутинными или доступными в реальной ревматологической практике в Российской Федерации, нами были допущены некоторые отклонения от рекомендованной схемы обследования пациентов, лежащей в основе подсчета SCTC-DI. Так, нами не использовалась катетеризация правых отделов сердца (КПОС) для подтверждения диагноза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Мы допустили, что систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)  $\geq 36$  мм рт. ст., определенное с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), можно условно считать признаком легочной гипертензии (ЛГ). Мы выбрали это значение на основании известного исследования, показавшего, что пороговая величина рассчитанного по данным ЭхоКГ СДЛА (36 мм рт. ст.) соответствовала среднему давлению в легочной артерии (25 мм рт. ст.) по данным КПОС с хорошими для неинвазивного диагностического теста чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью 85% для выявления ЛАГ [10].

При подсчете SCTC-DI учитывались только повреждения, зарегистрированные после начала заболевания (обусловленные непосредственно ССД, не связанные с осложнениями терапии и коморбидностью) и сохраняющиеся не менее 6 мес. Отсутствие повреждений регистрировалось при SCTC-DI=0, низкая степень повреждений – при SCTC-DI  $\leq 5$  баллов, умеренная – при SCTC-DI=6–12 баллов, высокая – при SCTC-DI  $\geq 13$  баллов [2]. При включении в исследование большинство пациентов ( $n=68$  – 92%) получали глюкокортикоиды (ГК) (медиана дозы – 10 [5; 10] мг/сут. в эквиваленте по преднизолону), а также различные виды фармакотерапии, в том числе иммуносупрессанты ( $n=67$  – 91%): наиболее часто – микофенолата мофетил ( $n=44$  – 60%) и гидроксихлорохин ( $n=25$  – 34%); ритуксимаб (РТМ;  $n=46$  – 62%), антифиброзные ( $n=11$  – 15%), вазоактивные ( $n=74$  – 100%) и антисекреторные препараты ( $n=61$  – 82%), а также прокинетики ( $n=14$  – 19%). Прием отдельных препаратов включался в анализ фармакотерапии при условии применения в течение 6 месяцев и более в период между оценками SCTC-DI.

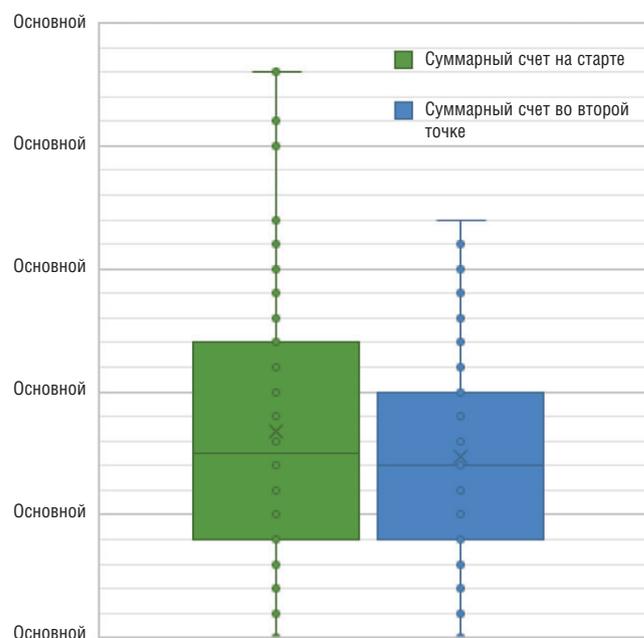
Статистическая обработка проводилась с применением методов параметрического и непараметрического анализа. Использовались программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных в зависимости от количества сравниваемых групп и числа ожидаемых наблюдаемых событий в группе проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на правдоподобие или точного критерия Фишера. Оценка силы выявленной взаимосвязи проводилась при помощи критерия V Крамера, интерпретированного согласно рекомендациям L.M. Rea и R.A. Parker: сила взаимосвязи  $< 0,1$  – незначительная; 0,1–0,2 – слабая; 0,2–0,4 – средняя; 0,4–0,6 – относительно сильная; 0,6–0,8 – сильная; 0,8–1,0 – очень сильная. Для выявления динамических различий в относительных показателях у обследованных пациентов использовался тест МакНемара.

Описание количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, проводилось при помощи значений медианы (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Для проверки различий в количественных данных, полученных у пациентов при динамическом обследовании, применялся Т-критерий Вилкоксона или тест Фридмана (в зависимости от числа сравниваемых групп). Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

При включении в исследование медиана SCTC-DI составила 7,5 [4; 12] баллов. Примерно треть ( $n=27$  – 36%) пациентов исходно имели низкую степень повреждения (SCTC-DI  $\leq 5$ ), остальные – умеренную или тяжелую. При повторной оценке медиана SCTC-DI несколько снизилась – до 7 [4; 10] баллов (min–max: 0–16;  $p=0,023$ ) (рис. 1).



**Рис. 1.** Изменение счета SCTC-DI у 74 больных системной склеродермией в динамике

В целом произошло незначительное, но статистически значимое снижение SCTC-DI. В то же время его изменения у конкретных пациентов были разнонаправленными: у 25 (34%) больных SCTC-DI увеличился, у 12 (16%) остался неизменным, у 37 (50%) было отмечено его снижение. Таким образом, в течение года на фоне терапии нарастание необратимых изменений произошло у трети пациентов, у остальных прогрессирования по этому показателю не было.

В процессе динамического наблюдения были отмечены изменения в структуре и выраженности основных повреждений, профиль которых представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы, через год произошло статистически значимое снижение частоты дигитальных язвочек, клинических признаков гипотонии пищевода и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В то же время увеличилась частота выявления заболевания миокарда, связанного с ССД ( $p < 0,001$ ; табл. 1). Все-

го уменьшение счета сосудистых изменений наблюдалось у 23 (31%) пациентов, изменений желудочно-кишечного тракта – у 24 (32%), что отразилось на его общем статистически значимом снижении ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Увеличение счета сердечно-сосудистых нарушений наблюдалось у 32 (43%) пациентов ( $p = 0,027$ ).

Как уже отмечалось выше, у 66% пациентов отмечена стабилизация или снижение SCTC-DI в динамике, что в определенной степени оказалось неожиданным, так как потенциально степень повреждений либо незначительно меняется (при коротком периоде наблюдения), либо нарастает. Одним из объяснений улучшения показателей SCTC-DI может быть проводимое лечение ССД в нашей группе пациентов. В связи с этим было проведено сравнение частоты применения основных антиревматических препаратов у пациентов со снижением SCTC-DI и с увеличившимся или не изменившимся SCTC-DI (табл. 2).

**Таблица 1.** Динамика основных компонентов SCTC-DI ( $n=74$ ),  $n$  (%)

Компоненты SCTC-DI	Исходно	При повторном обследовании	$p$
Повреждения скелетно-мышечной системы и кожи:	43 (58)	43 (58)	1,0
контрактура мелких суставов	25 (34)	26 (35)	0,739
контрактура крупных суставов	9 (12)	9 (12)	1,0
признаки синдрома Шегрена	19 (26)	15 (20)	0,248
проксимальная мышечная слабость	13 (18)	10 (14)	0,317
кальциноз, осложненный инфекцией или требующий хирургического вмешательства	3 (4)	0	НП
Сосудистые изменения:	34 (46)	11 (15)	<0,001*
дигитальные язвочки	33 (45)	11 (33)	<0,001*
дигитальная ампутация	1 (1)	0	НП
Повреждения желудочно-кишечного тракта:	60 (81)	39 (53)	<0,001*
гипотония пищевода	49 (66)	34 (46)	0,004*
стриктура пищевода	1 (1)	0	НП
симптомы ГЭРБ	34 (46)	12 (16)	<0,001*
эктазия антральных отделов желудка	0	0	НП
псевдонепроходимость кишечника	1 (1)	0	НП
ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup> или потеря веса > 10% за последние 12 мес.	2 (3)	2 (3)	1,0
Повреждения легких:	33 (45)	29 (39)	0,072
умеренное или тяжелое интерстициальное поражение легких	30 (41)	27 (36)	0,083
ФЖЕЛ < 70% от должного	10 (14)	7 (10)	0,180
зависимость от приема кислорода	1 (1)	0	НП
Повреждения сердечно-сосудистой системы:	33 (45)	41 (55)	0,157
легочная (артериальная) гипертензия <sup>‡</sup>	18 (24)	13 (18)	0,096
умеренная или тяжелая дисфункция правого желудочка	5 (7)	2 (3)	0,083
заболевание миокарда, связанное с ССД	24 (32)	46 (62)	<0,001*
наличие умеренного или выраженного перикардального выпота	0	0	
Повреждения почек:	5 (7)	5 (7)	1,0
склеродермический почечный криз в анамнезе	5 (7)	5 (7)	НП
склеродермический почечный криз в анамнезе + СКФ < 45 мм/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0	0	НП
склеродермический почечный криз + ХБП 5 ст.	0	0	НП

**Примечание:** SCTC-DI – Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; <sup>‡</sup> – оценена при помощи трансторакальной эхокардиографии; ССД – системная склеродермия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ ; НП – не применимо

Таблица 2. Сравнение фармакотерапии у пациентов с разнонаправленной динамикой SCTC-DI

Показатель	Пациенты со снижением SCTC-DI (n=37)	Пациенты без снижения SCTC-DI (n=37)	p
Возраст (лет), Ме [Q1; Q3]	51 [39; 60]	46 [37; 58]	0,355
Мужской пол, n (%)	8 (22)	4 (11)	0,345
Форма ССД:			
лимитированная, n (%)	22 (59)	21 (57)	0,597
диффузная, n (%)	15 (41)	16 (43)	
Длительность ССД <sup>†</sup> (мес.), Ме [Q1; Q3]	80 [44; 140]	124 [55; 198]	0,117
Терапия ГК, n (%)	37 (100)	31 (84)	0,011*
Доза ГК в эквиваленте по преднизолону исходно <sup>‡</sup> (мг/сут.), Ме [Q1; Q3]	10 [5; 10]	7,5 [5; 10]	0,013*
Терапия иммуносупрессантами, в т. ч.			
ГКХ, n (%)	14 (38)	11 (30)	0,461
ММФ, n (%)	24 (65)	20 (54)	0,344
нинтеданиб, n (%)	6 (16)	5 (14)	0,744
ритуксимаб, n (%)	26 (70)	20 (54)	0,150
Вазоактивная терапия, n (%)			
блокаторы кальциевых каналов, n (%)	26 (70)	25 (67)	0,802
ингибиторы ФДЭ5, n (%)	5 (15)	3 (8)	0,711
простаноиды, n (%)	22 (60)	21 (57)	0,814
антиагреганты, n (%)	7 (19)	9 (24)	0,778
Прокинетики	5 (14)	9 (24)	0,374
Антисекреторные препараты	29 (78)	32 (87)	0,543
Предшествующая терапия ССД:			
ЦФ <sup>§</sup> , n (%)	18 (49)	8 (22)	0,015*
ГКХ, n (%)	6 (16)	11 (30)	0,167
ММФ, n (%)	7 (19)	4 (11)	0,515
Д-пеницилламин, n (%)	11 (30)	6 (16)	0,262
МТ, n (%)	6 (16)	9 (24)	0,564

**Примечание:** SCTC-DI – Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index; ССД – системная склеродермия; ГК – глюкокортикоиды; <sup>†</sup> – на момент первичной оценки SCTC-DI; ГКХ – гидроксихлорохин; ММФ – микофенолата мофетил; ФДЭ5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ЦФ – циклофосфан; <sup>‡</sup> – все пациенты, применявшие циклофосфан, в анамнезе получали терапию ритуксимабом или микофенолата мофетилом в период проведения исследования; МТ – метотрексат; \* – различия статистически значимы при p<0,05; НП – не применимо

Важно подчеркнуть, что по возрасту, полу, клиническим формам ССД и длительности болезни группы статистически значимо не различались. В связи с этим можно отметить, что пациенты с диффузной и лимитированной формой по величине SCTC-DI статистически значимо не различались ни в первой, ни во второй точке исследования. Так, в первой точке медиана SCTC-DI составила при лимитированной и диффузной формах 4 [7; 12] и 4 [8; 13], во второй точке – 4 [8; 11] и 6,5 [4; 9] соответственно (p>0,05). Возможно, при более длительном наблюдении эти различия могут проявиться более отчетливо.

Как видно из таблицы 2, снижение SCTC-DI было статистически значимо связано с применением пероральных ГК в период исследования (p=0,011), а также циклофосфамида (ЦФ) в анамнезе (p=0,015). Несколько большее число пациентов с уменьшением значений SCTC-DI получали также РТМ, однако различия были статистически не значимыми. Таким образом, у пациентов, получавших более активную или адекватную поддерживающую терапию ГК в период наблюдения и ЦФ в анамнезе,

не только не произошло нарастания числа необратимых повреждений, но и, напротив, отмечено улучшение этого показателя.

### Обсуждение

ИП при ССД, как и при других ревматических заболеваниях, используется для количественной оценки органических повреждений, что важно не только для определения индивидуальной терапевтической тактики, но и для селекции пациентов при включении в рандомизированные клинические испытания (РКИ), для использования в качестве первичной конечной точки при оценке эффективности препаратов и обеспечения возможности сравнения с контролем, а также для определения «нагрузки болезнью» для пациента и общества. Новый инструмент – SCTC-DI – изучен недостаточно и требует дальнейшей апробации для более широкого применения. В данном проспективном исследовании получена характеристика выраженности и структуры необратимых повреждений в современной когорте пациентов

с ССД. Средние значения SCTC-DI в нашей когорте отражают умеренную тяжесть повреждений в целом, что отчасти подтверждает разброс индивидуальных показателей, которые не достигают высоких значений и далеки от максимальных. Низкую степень повреждений ( $SCTC-DI \leq 5$ ) исходно имели 27 (36%) пациентов, большая же часть была отнесена к имеющим умеренную и тяжелую степень повреждений ( $SCTC-DI > 5$ ). Для сравнения можно отметить, что медиана SCTC-DI в когортах пациентов с ССД, принявших участие в его разработке, составила 6 (min–max: 0–33) [2], что близко к нашим данным и косвенно свидетельствует о схожести наших пациентов с пациентами в других ревматологических центрах.

Известно, что при ССД органические повреждения могут возникать достаточно рано. При этом ИП имеет более низкое значение у пациентов с небольшой давностью заболевания и закономерно увеличивается с течением времени. В прогностическом отношении важно, что у пациентов с более серьезными повреждениями, возникшими рано, в первые 2 года болезни, в последующие 3–4 года активно продолжается накопление повреждений [11]. Было также отмечено, что при обращении в первые 2 года болезни SCTC-DI обычно ниже у пациентов с лимитированной формой болезни по сравнению с диффузной [12]. В нашей когорте диффузная и лимитированная формы по тяжести статистически значимо не различались ни в первой, ни во второй точке исследования, что, возможно связано с большой продолжительностью заболевания (более 7 лет при включении в исследование). Особенности нашей когорты были преимущественно хроническое течение, превалирование лимитированной формы и постоянная терапия, что в целом не способствовало нарастанию числа повреждений за год наблюдения. Т. е. в нашей выборке пациентов наблюдение в течение 1 года оказалось слишком коротким для выявления нарастания SCTC-DI. Более того, уменьшение SCTC-DI у половины пациентов предполагается, что им была назначена адекватная терапия.

В структуре органических повреждений в нашей когорте исходно превалировало поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 81%), остальные локализации повреждений встречались часто (в 58–45% случаев), и реже всего выявлялось поражение почек (7%). Профиль органических повреждений в нашем исследовании сходен с таковым в работах других авторов [8, 13]. Очевидно, что спектр органических повреждений зависит от многих факторов, включая давность заболевания, клиническую форму, темпы прогрессирования, терапию, и может заметно различаться в разных когортах.

При оценке SCTC-DI в динамике нами было отмечено небольшое, но статистически значимое снижение его среднего значения (с 7,5 до 7 баллов) в группе в целом. При этом индивидуальные значения SCTC-DI либо уменьшились (у половины пациентов), либо оставались стабильными (у 16%); ухудшение было только у трети больных. Такая «положительная» динамика противоречит как сути понятия ИП, так и имеющимся данным других авторов о прогрессивном нарастании повреждений необратимого характера, вызванных болезнью. Ранее в ретроспективных исследованиях было показано, что SCTC-DI с течением времени отчетливо возрастает [7]. Соответственно, доля пациентов с умеренными и тяжелыми повреждениями также увеличивалась. В частности, доля пациентов с умеренным и тяжелым повреждением ( $SCTC-DI > 4$ ) увеличилась с 9%

в момент постановки диагноза до 34% после 10 лет наблюдения. В той же работе было подтверждено, что SCTC-DI является прогностическим фактором смертности [7]. В связи с этим нужно отметить, что в нашей когорте, несмотря на уменьшение значения SCTC-DI в целом, степень тяжести уменьшилась до легкой только у 6 (8%) пациентов. В конце исследования общее число пациентов с умеренной или тяжелой степенью повреждений ( $SCTC-DI > 5$ ) несколько увеличилось – с 47 до 50. При этом переход из легкой в более тяжелую степень повреждения («ухудшение») произошел у 9 (12%) пациентов. Это означает, что в нашей когорте позитивные сдвиги в средних значениях SCTC-DI, произошедшие за год наблюдения, были достаточно скромными и существенно не изменили общую структуру тяжести повреждений. Ранее российский опыт применения SCTC-DI показал, что за 5-летний период наблюдения (по ретроспективным данным) его среднее значение повысилось, а доля пациентов с  $SCTC-DI > 1$  увеличилась более чем на 10% [8].

На значение SCTC-DI влияет спектр повреждений, который закономерно меняется со временем. В процессе динамического наблюдения структура и выраженность основных повреждений в нашей когорте также изменились. Наиболее заметным было улучшение со стороны периферических сосудистых нарушений, которое сопровождалось статистически значимым снижением частоты дигитальных язвочек (табл. 1). Также часто отмечены позитивные сдвиги со стороны ЖКТ – уменьшение симптомов гипотонии пищевода и признаков ГЭРБ. Не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи применения какого-либо класса вазоактивных препаратов с динамикой SCTC-DI как у всех обследованных больных, так и среди пациентов с сосудистыми изменениями, выявленными на первом визите (для всех препаратов  $p \geq 0,05$ ). В то же время, учитывая, что все включенные в исследование больные получали «сосудистую» терапию, а 34 (72%) пациента – комбинацию трех и более препаратов с различными механизмами действия, достоверно определить ее влияние на исход сосудистого повреждения в рамках данного исследования не представлялось возможным. Аналогично этому дизайн исследования не позволил установить взаимосвязь динамики повреждения ЖКТ с наличием в схеме лечения прокинетики и антисекреторных препаратов у включенных в анализ пациентов ( $p \geq 0,05$ ). При этом отчетливой связью применения ГК, РТМ или цитостатиков с динамикой показателей сосудистого и желудочно-кишечного повреждения также не отмечалось ( $p \geq 0,05$ ).

Из всех проанализированных проявлений отрицательная динамика отмечалась только со стороны сердечно-сосудистой системы. Увеличение счета сердечно-сосудистых нарушений наблюдалось у 32 (43%) пациентов ( $p = 0,027$ ). Основные составляющие этой части SCTC-DI – легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка, выраженный перикардиальный выпот – не изменились. Значительно увеличилась лишь частота «заболевания миокарда, связанного с ССД». Этот совокупный параметр в исходной формулировке авторов индекса отличается недостаточной определенностью, но включает наличие систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ. Ухудшение, выявленное в разделе сердечно-сосудистых повреждений, может быть связано как с особенностями нашей когорты, так и с недостаточно стандартизованными методами определения

диастолической и систолической дисфункции. Нельзя исключить влияния причин, не связанных с ССД, например, нарастания хронической сердечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии и др. Причины значительного увеличения доли пациентов с кардиоваскулярной патологией в динамике не ясны и требуют дальнейшего изучения.

Кроме определенных затруднений в оценке «заболевания миокарда, связанного с ССД», мы столкнулись и с другими трудностями в подсчете индивидуальных значений ИП у конкретного пациента. Трудности технического характера уже были упомянуты в разделе «Методы», где указывалась малая доступность катетеризации правых отделов сердца для определения ЛАГ в реальной практике. Поэтому мы модифицировали этот параметр и заменили ЛАГ на ЛГ, которая определялась с помощью трансторакальной ЭхоКГ (очевидно, что это в значительной степени объясняет достаточно высокую долю пациентов с ЛГ в нашей когорте). Аналогичную модификацию в подсчете SCTC-DI мы увидели в работе китайских коллег, которые определяли ЛАГ по суррогатному маркеру из данных ЭхоКГ [13]. Этот пример показывает, что в научных исследованиях вынужденно применяются модификации оригинального SCTC-DI, что, безусловно, меняет подход к его вычислению и затрудняет сопоставление полученных результатов.

Важно, что к оценке выраженности отдельных органных изменений имеются определенные требования (предложенные авторами индекса), включающие участие квалифицированных специалистов. Например, подчеркивается, что для оценки тяжести дисфункции правого желудочка необходим «опытный кардиолог», а для определения по данным компьютерной томографии высокого разрешения объема повреждения паренхимы легких более 20% нужен опытный рентгенолог. Для того чтобы считать снижение форсированной жизненной емкости легких менее 70% признаком интерстициального поражения легких, следует исключить слабость дыхательной мускулатуры, что клинически затруднительно, а с помощью инструментальных методов (например, ультразвукового исследования диафрагмы) малодоступно.

Еще один важный вопрос возникает в отношении оценки тех повреждений, которые потенциально обратимы и на практике часто курабельны — это дигитальные язвы, симптомы ГЭРБ и признаки псевдообструкции кишечника, перикардиальный выпот более 1 см, диастолическая дисфункция ЛЖ и др. Выраженность таких проявлений может быть обусловлена не только необратимыми изменениями, но и активностью болезни и/или неадекватной терапией. Можно добавить, что необратимость некоторых проявлений в SCTC-DI исходно оценивается неточно (если не сказать приблизительно), т. е. только со слов пациента, например, ежедневное использование глазных капель как показатель ксерофтальмии, потеря веса >10% за последние 12 мес. и др.).

Уже первый опыт использования SCTC-DI показал, что некоторые его параметры являются потенциально обратимыми проявлениями заболевания. Вопросы по дефинициям необратимых изменений при ССД возникли сразу после публикации, в которой был предложен SCTC-DI [14]. Различия между активностью заболевания и формированием повреждений, возникших вследствие этой активности, — ключевой аспект в лечении многих рев-

матических болезней, который определяет позицию врача в выборе терапии в конкретной ситуации. Для клинициста четкая фиксация необратимости какого-либо состояния означает, что добавление любой терапии не даст улучшения. Поэтому наличие надежных инструментов по количественному определению активности и степени повреждений и возможности их различать имеет огромное значение. В настоящее время вследствие недостаточно полного понимания механизмов патогенеза ССД необратимыми представляются некоторые изменения, которые потенциально являются обратимыми. Меняющиеся и углубляющиеся представления о патогенезе ССД в перспективе, по-видимому, позволят более правильно отличать необратимые изменения от обратимых.

Вероятность неточностей и ошибок при оценке отдельных параметров SCTC-DI возрастает в ретроспективных исследованиях, которые пока преобладают в публикациях. По медицинским документам не может быть оценена или определяется весьма приблизительно, например, проксимальная мышечная слабость. Этот параметр оценивается при клиническом осмотре по отведению плеча и/или сгибанию бедра или колена, если имеется менее 5 из 5 баллов (но не из-за контрактуры или боли). Врач должен не только выполнить мышечный тест, но и записать результат в медицинских документах, что не всегда попадает в базы данных. Некоторые параметры SCTC-DI могут недооцениваться и на практике редко описываются. Примером может служить характерная для склеродермической васкулопатии эктазия антральных сосудов желудка («арбузный желудок») — расширение мелких кровеносных сосудов в пилорическом отделе желудка в виде длинных красных полос, напоминающих полоски на арбузе. Эта хорошо видимая при эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) патология не всегда описывается врачом-эндоскопистом в протоколе. Очевидно, что врачам-ревматологам необходимо распространять информацию, касающуюся параметров SCTC-DI, смежным специалистам, чтобы она шире внедрялась в реальную практику.

В некоторых современных публикациях, где SCTC-DI оценивался ретроспективно, эти трудности явно прослеживаются. Например, в новой интересной работе, изучавшей варианты динамических изменений SCTC-DI, четыре параметра индекса вообще не были включены в анализ, так как в базах данных они отсутствовали (это кальциноз, осложненный инфекцией или требующий хирургического вмешательства, эктазия антральных сосудов желудка, подтвержденная при ЭГДС, дисфункция правого желудочка и контрактуры мелких суставов) [12]. Поэтому максимальное значение SCTC-DI в этой работе составило 42, а не 55 баллов, и среднее значение SCTC-DI в данной группе пациентов трудно сравнивать с соответствующим показателем в работах, выполненных проспективно.

Мы впервые в России изучили динамику SCTC-DI при ССД проспективно и обнаружили, что выполнение всех условий выявления отдельных видов повреждений и их корректная количественная оценка связаны с существенными трудностями, которые влияют на результаты. В настоящее время эти трудности и недостатки SCTC-DI не позволяют внедрять его более широко, в частности для оценки результатов РКИ, и, на наш взгляд, требуют усовершенствования данного индекса. Очевидны также преимущества проспективного использования SCTC-DI для научных исследований.

Влияние фармакотерапии на значения SCTC-DI практически не изучено. Различная степень его ухудшения отмечалась в наблюдательном исследовании пациентов с диффузной формой ССД, у которых общее состояние через год оценивалось с помощью композитного индекса ответа на терапию (CRISS, Composite Response Index) [15]. У пациентов с клиническим улучшением на фоне терапии (треть больных) отмечалось меньшее накопление повреждений по сравнению с пациентами без улучшения.

Полученные нами данные показали взаимосвязь уменьшения SCTC-DI с активной терапией болезни. Оказалось, что у пациентов, получавших более активную или адекватную поддерживающую терапию, не только не произошло нарастания необратимых повреждений, но и, напротив, отмечено улучшение этого показателя. Уменьшение SCTC-DI в целом было статистически значимо связано с использованием в период исследования пероральных ГК ( $p=0,011$ ), а также с применением ЦФ в анамнезе ( $p=0,015$ ). Достаточно большое число пациентов с улучшением значений SCTC-DI также получали РТМ, однако взаимосвязь со значениями SCTC-DI была статистически не значимой. В нашей когорте улучшение произошло преимущественно за счет сосудистых повреждений и симптомов поражения ЖКТ, что является дополнительным подтверждением обратимости этих изменений за короткий период, а также того, что их оценка в имеющихся формулировках не подходит для оценки их необратимости.

Наши результаты находятся в определенном соответствии с данными Y. Yalçınkaya и соавт. [16], которые, в частности, оценивая изменения SCTC-DI после года терапии РТМ, отметили улучшение отдельных параметров индекса, что указывало на их обратимость. В этой работе активность заболевания статистически значимо снизилась, но общий ущерб здоровью (оцененный по среднему значению SCTC-DI) увеличился после первого года терапии РТМ, а SCTC-DI  $\geq 11$  ассоциировался со смертностью ( $p=0,035$ ). Можно предположить, что улучшение по некоторым параметрам SCTC-DI связано с активностью, и до оценки SCTC-DI пациенты получали неадекватную терапию. Возможно, для признания проявлений болезни необратимыми нужно более длительное (т. е. более 6 месяцев, предложенных создателями индекса) наблюдение и, соответственно, лечение. Интересно, что при разработке SCTC-DI в 2019 г. авторы уже предполагали возможность пересмотра некоторых пунктов, поскольку терапия ССД улучшается, и некоторые проявления заболевания лучше отвечают на новые подходы к терапии и становятся обратимыми [2]. Ранее уже отмечалось, что это особенно актуально для проявлений со стороны ЖКТ и сосудов, для которых отсутствуют полностью подтвержденные показатели как активности, так и повреждения [6]. В нашей работе именно эти проявления повреждений уменьшились, что в целом повлияло на значение SCTC-DI в конце исследования.

## Заключение

Являясь первым валидированным методом количественной оценки повреждений, вызванных ССД, новый ИП потенциально будет способствовать лучшему изучению эволюции заболевания, в частности изучению процесса накопления повреждений во времени. Особый интерес представляют индивидуальные варианты темпов нарастания повреждений, что важно для выявления пациентов, которые будут иметь неблагоприятный прогноз и требуют ранней агрессивной терапии. В этом плане интересно исследование, выделившее три различных траектории нарастания повреждений [11]. Оно было направлено на выявление возможных различий в траекториях накопления ущерба с ранних стадий ССД и на изучение проявлений, связанных с различными траекториями. Было отмечено, что пациенты с более высоким SCTC-DI при включении в исследование достаточно рано – в течение 2 лет от начала заболевания – уже приобрели первые необратимые изменения и далее отличались быстрым нарастанием повреждений. Эта «плохая» траектория ассоциировалась с пожилым возрастом, мужским полом, диффузным поражением кожи, симптомом крепитации сухожилий в дебюте и повышенным уровнем С-реактивного белка. В то же время носительство антицеллюлярных антител имело протективное значение, т. е. ассоциировалось с медленным нарастанием повреждений. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния различных методов лечения на накопление повреждений и изучение способов практического прогнозирования траекторий накопления повреждений у конкретного пациента. Особый интерес вызывает возможность применения SCTC-DI в РКИ. Однако анализ имеющихся недостатков данного индекса выявляет существенные ограничения в его использовании, что означает необходимость дальнейшей работы для валидации SCTC-DI и имеющихся показателей необратимого повреждения при ССД.

*Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6).*

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferdowsi N, Stevens W, Baron M, Nikpour M. Damage indices in rheumatic diseases: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):27-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.007
2. Ferdowsi N, Huq M, Stevens W, Hudson M, Wang M, Tay T, et al.; Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index

Working Group, The Australian Scleroderma Interest Group, Canadian Scleroderma Research Group; Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index Working Group, The Australian Scleroderma Interest Group, Canadian Scleroderma Research Group. Development and validation of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI): A novel instrument

- to quantify organ damage in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):807-816. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214764
3. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023;401(10373):304-318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0
  4. Clements PJ. Measuring disease activity and severity in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 1995;7(6):517-521.
  5. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-2444. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
  6. Tay T, Huq M, Ferdowsi N, Stevens W, Sahhar J, Ngian GS, et al. Early accrual of organ damage in systemic sclerosis: Rationale for development of a disease damage index. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2(2):127-134. doi: 10.5301/jsrd.5000239
  7. Lazzaroni MG, Moschetti L, Breda M, Franceschini F, Airò P. Long-term organ damage accrual and late mortality in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2024;42(8):1541-1548. doi: 10.55563/clinexprheumatol/2xiitt
  8. Петров АВ, Крутиков ЕС, Гаффарова АС, Петров АА, Горлов АА. Динамика индекса повреждения у больных системной склеродермией: ретроспективный анализ за пятилетний период. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):42-47. [Petrov AV, Krutikov ES, Gaffarova AS, Petrov AA, Gorlov AA. Damage index changes in patients with systemic sclerosis: A retrospective analysis over a five-year period. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):42-47 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-42-47
  9. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
  10. Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: Analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4):e001103. doi: 10.1161/JAHA.114.001103
  11. Barbacki A, Baron M, Wang M, Zhang Y, Stevens W, Sahhar J, et al.; Australian Scleroderma Interest Group and the Canadian Scleroderma Research Group. Damage trajectories in systemic sclerosis using group-based trajectory modeling. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(3):640-647. doi: 10.1002/acr.24873
  12. Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: Executive summary. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(3):487-494. doi: 10.1093/rheumatology/kez664
  13. Li Z, Xu D, Jiang X, Su Y, Mu R. Anemia is an indicator for worse organ damage trajectories in patients with systemic sclerosis: A retrospective study. *J Clin Med.* 2022;11(17):5013. doi: 10.3390/jcm11175013
  14. Jain S, Sharma SK. Differentiating disease activity from damage in systemic sclerosis: It's still early days! *Ann Rheum Dis.* 2020;78:e98. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215588
  15. Zheng B, Wang M, Stevens W, Proudman S, Nikpour M, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group; Australian Scleroderma Interest Group. Associations between the Composite Response Index in diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (CRISS), survival and other disease measures. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;53:151973. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151973
  16. Yalçinkaya Y, Artım Esen B, Amikishiyev S, Aliyeva N, Gül A, Öcal L, İnanç M. Efficacy of rituximab on disease activity, severity, and disease-related damage in patients with immunosuppressive-resistant systemic sclerosis. *Turk J Med Sci.* 2023;53(6):1704-1712. doi: 10.55730/1300-0144.5739

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

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

**Колтакова А.Д.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>

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

**Десинова О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

**Старовойтова М.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

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

**Шаяхметова Р.У.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

# Клиническое значение интерферонового статуса у пациентов с системной красной волчанкой. Предварительные данные

Т.А. Панафидина<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, Ю.Н. Горбунова<sup>1</sup>, Л.В. Кондратьева<sup>1</sup>, Е.В. Четина<sup>1</sup>, А.С. Авдеева<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>1,2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

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

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

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

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:** Панафидина Татьяна Александровна, panafidina@inbox.ru

**Contacts:** Tatiana Panafidina, panafidina@inbox.ru

**Поступила** 16.12.2024

**Принята** 27.12.2024

Исследования, раскрывающие патогенез системной красной волчанки (СКВ), в качестве основных факторов, способствующих развитию заболевания, определили два важнейших семейства медиаторов – интерферон (ИФН) I типа и аутоантитела, направленные на нуклеиновые кислоты и белки, связанные с ними.

**Цель** исследования – оценить особенности интерферонового статуса у пациентов с системной красной волчанкой, выявить взаимосвязь с клиническими и иммунологическими проявлениями болезни.

**Материал и методы.** В одноцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование было включено 76 пациентов (86% женщин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. Медиана возраста на момент включения составила 33 [25; 43] года, длительности заболевания – 2,3 [0,2; 11,0] года, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 7 [4; 11] баллов, индекса повреждения SDI (SLICC Damage Index) – 0 [0; 2] баллов. Для оценки ИФН «автографа» были отобраны 3 ИФН-стимулированных гена (ИСГ) – *MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*. ИФН «автограф» рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. У пациентов ИФН «автограф» считался положительным при среднем значении генной экспрессии, превышающем среднее значение экспрессии генов у доноров. Контрольную группу составили 20 доноров, не имеющих ревматических заболеваний и активной инфекции, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

**Результаты.** ИФН «автограф» присутствовал у 72% пациентов с СКВ, которые были разделены на две подгруппы – с ИФН «автографом» и без него. Пациенты с ИФН «автографом» по сравнению с теми, кто его не имел, были моложе на момент включения в исследование (медиана возраста – 31 [25; 41] и 40 [32; 49] лет соответственно), у них реже определялась ремиссия СКВ (в 2% и 19% случаев соответственно), выявлялись более высокие концентрации антител к двуспиральной ДНК (219,8 [120,3; 729,3] и 131,0 [46,6; 265,9] МЕ/мл соответственно), чаще встречался титр антинуклеарного фактора (АНФ)  $\geq 1/1280$  (84% и 52% соответственно), было ниже количество лейкоцитов (4,2 [3,2; 5,6] и 6,6 [4,2; 8,8] тыс. соответственно) и лимфоцитов крови (1,3 [0,8; 1,8] и 2,0 [1,2; 3,2] тыс. соответственно), чаще выявлялись поражение кожи (31% и 19% соответственно), гематологические нарушения (56% и 29% соответственно) и лейкопения (53% и 24% соответственно), реже встречались дислипидемия (13% и 38% соответственно) и артериальная гипертензия (24% и 52% соответственно;  $p < 0,05$  во всех случаях). Связи с лекарственной терапией, назначавшейся для лечения СКВ, и экспрессией ИСГ не обнаружено.

**Выводы.** ИФН «автограф» – это маркер определенного варианта СКВ, который встречается у пациентов молодого возраста и характеризуется преобладанием кожных, гематологических и иммунологических нарушений. Связи со стандартной терапией и уровнем экспрессии определенных ИСГ не обнаружено.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, интерферон I типа, интерфероновый «автограф», интерферон-стимулированные гены

**Для цитирования:** Панафидина ТА, Попкова ТВ, Горбунова ЮН, Кондратьева ЛВ, Четина ЕВ, Авдеева АС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Клиническое значение интерферонового статуса у пациентов с системной красной волчанкой. Предварительные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):95–103.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF INTERFERON STATUS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. PRELIMINARY DATA

Tatiana A. Panafidina<sup>1</sup>, Tatiana V. Popkova<sup>1</sup>, Yulia N. Gorbunova<sup>1</sup>, Liubov V. Kondratyeva<sup>1</sup>, Elena V. Tchetina<sup>1</sup>, Anastasia S. Avdeeva<sup>1</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>

**Background.** Studies of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis have identified two major families of mediators: type I interferon (IFN-I) and autoantibodies to nucleic acids and their proteins, as the main factors contributing to the development of the disease. Against a background of genetic predisposition, a trigger stimulus, possibly microbial, induces the production of IFN-I, autoantibodies or, more likely, both, leading to inflammation. The interaction of cells of the innate and adaptive immune system are involved in the autoimmune response with the development of a variety of clinical manifestations of SLE.

**The aim** of our study was to describe clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus depending on interferon gene signature (IFNGS).

**Material and methods** This observational retrospective-prospective study included 76 patients (86% women, median aged 33 [25; 43] years (median [interquartile range 25%; 75%]), with a definite diagnosis of SLE (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012) attending a routine visit at our Clinic between February 2021 and June 2024. Baseline demographics, disease characteristic, organ system involvement/damage were analysed descriptively according to SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), SLICC Damage Index (SDI) and IFNGS status (high/low). IFN status was assessed by the expression of IFN-inducible genes (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*) using real-time polymerase chain reaction. IFNGS was calculated as the average expression value of three selected genes. In patients, IFNGS was considered high when the average value of gene expression exceeded the average value of gene expression in donors. The control group consisted of 20 healthy donors comparable in sex and age with the SLE patients.

**Results.** The median disease duration was 2.3 [0.2; 11.0] years, SLEDAI-2K – 7 [4; 11], SDI – 0 [0; 2]. IFNGS-high was detected in 72% of SLE patients. IFNGS-high patients were younger at the time of inclusion (31 [25; 41]

and 40 [32; 49] years, respectively), had less frequent remission of SLE (SLEDAI-2K=0) (2% and 19%, respectively), and higher concentrations of anti-dsDNA (219.8 [120.3; 729.3] and 131.0 [46.6; 265.9] IU/ml, respectively; normal <100 IU/ml), ANF titer  $\geq 1/1280$  (84% and 52%, respectively), lower absolute count of blood leukocytes (4.2 [3.2; 5.6] and 6.6 [4.2; 8.8]  $\times 10^9/L$ , respectively) and lymphocytes (1.3 [0.8; 1.8] and 2.0 [1.2; 3.2]  $\times 10^9/L$ , respectively;  $p < 0,05$  in all cases). Of the criterion and non-criteria manifestations of SLE the greater proportions of IFNGS-high versus IFNGS-low patients had haematological (56% and 29%, respectively), primarily leukopenia (53% and 24%, respectively) and dermal (31% and 19, respectively %) involvement ( $p < 0,05$  in all cases).

**Conclusions.** Elevated type I IFN signalling is a marker of a certain type of SLE patients – young age with predominant skin, haematological and immunological disorders. No association with standard therapy and the expression level of certain IFNGS was found.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, type I interferon, IFN-inducible genes, interferon gene signature, IFNGS

**For citation:** Panafidina TA, Popkova TV, Gorbunova YuN, Kondratyeva LV, Tchetina EV, Avdeeva AS, Lila AM, Nasonov EL. Clinical significance of interferon status in patients with systemic lupus erythematosus. Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):95–103 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-95-103

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2]. Разнообразие клинических проявлений и множество молекулярных путей, задействованных в патогенезе СКВ, позволяют предположить, что СКВ – это несколько заболеваний, а не различные варианты одной болезни. В настоящее время СКВ рассматривается как состояние, обусловленное дисрегуляцией медиаторов иммунной системы, общих для подавляющего большинства пациентов, а именно интерферона (ИФН) типа I и специфических аутоантител [3].

ИФН-I, прежде всего ИФН- $\alpha$ , имеет важное значение во взаимодействии между врожденными и приобретенными эффектами иммунной системы; его персистирующая выработка может вызывать развитие как аутоиммунных реакций, так и хронического воспаления, что в конечном итоге приводит к повреждению тканей [4–6]. Основным его продуктом является плазмцитоподобная дендритная клетка (пДК), вырабатывающая, главным образом, ИФН- $\alpha$  [3]. Триггерами гиперпродукции ИФН-I могут быть различные инфекции (в основном вирусные), ультрафиолетовое облучение, травмы или гибель клеток, приводящие к высвобождению нуклеиновых кислот. Известно, что ключевой механизм индукции ИФН- $\alpha$  опосредован интерферогенными иммунными комплексами (ИК), которые состоят из аутоантител и белков, связывающих нуклеиновые кислоты [7]. ИК подвергаются эндоцитозу через Fc-рецептор иммуноглобулина  $\gamma$  Па (Fc $\gamma$ RIIa) на поверхности пДК и транспортируются в эндосому, где содержащиеся в ИК нуклеиновые кислоты связываются с Toll-подобными рецепторами (TLRs, Toll like receptors), в частности TLR7 или TLR9, с последующей продукцией ИФН- $\alpha$ . Многие клетки иммунной системы способны стимулировать пДК, тем самым усиливая выработку ИФН-I при СКВ. Однако не менее важными являются адьювантные эффекты самого ИФН на клетки врожденной и адаптивной иммунной системы [8]. ИФН-I обеспечивает формирование пула аутореактивных Т-клеток путем увеличения дифференцировки Т-хелперов 17 (Th17, T helpers 17) и подавления функции Т-регуляторных клеток (Treg, regulatory T cells) [9]. Установлено, что ИФН-I влияет на функцию В-клеток с помощью различных механизмов, которые приводят к их выживанию и длительной активации путем дифференцировки и рекомбинации с переключением класса, что усиливает выработку аутоантител [10],

непосредственно индуцирует фактор активации В-клеток (BAFF, B cell activating factor) в моноцитах [11].

В настоящее время активность ИФН-I оценивается на основании экспрессии интерферон-стимулированных генов (ИСГ), которую называют «генный автограф ИФН типа I» (IFNGS, type I IFN gene signature). Повышенная экспрессия ИСГ в мононуклеарах периферической крови выявляется у 60–80% пациентов с СКВ. Этот параметр определяют методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет условно стратифицировать статус синтеза ИФН-I на «высокий» (положительный) и «низкий» (отрицательный) [12, 13].

**Цель** нашего исследования – оценка гиперпродукции интерферона I типа у пациентов с системной красной волчанкой, его связи с клиническими и иммунологическими проявлениями заболевания.

## Материал и методы

В одноцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование включено 76 пациентов (65 (86%) женщин и 11 (14%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [14]. Медиана возраста на момент включения составила 33 [25; 43] года. Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 25 от 23.12.2021). Критерии невключения: возраст моложе 18 лет или старше 70 лет; применение любых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в течение последних 2 лет; наличие беременности/лактации, тяжелой сопутствующей патологии (острые инфекции и обострение хронических инфекционных заболеваний, тяжелое поражение центральной нервной системы (ЦНС; судороги, психоз, делирий, галлюцинации, кома), любые злокачественные новообразования или предраковые состояния на момент обследования и в анамнезе за последние 5 лет); алкогольная и наркотическая зависимости; параллельное участие в клинических исследованиях различных препаратов. Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определили с помощью индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [15]. Для оценки необратимых органических повреждений применяли индекс SDI (SLICC Damage Index) [16].

Уровень антинуклеарного фактора (АНФ) определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реагентов (IMMCO Diagnostics, США). Специфические аутоантитела к отдельным ядерным антигенам, включая антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антитела к Smith (анти-Sm), Ro/SSA (анти-Ro/SSA), La/SSB (анти-La/SSB) антигенам, антифосфолипидные антитела (аФЛ), антитела к кардиолипину классов IgG/IgM (аКЛ-IgG/IgM), антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I класса IgG/IgM (а $\beta$ 2-ГП I IgG/IgM), определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). По рекомендации фирмы-изготовителя нормальные значения составляли: анти-дсДНК – 0,0–100,0 МЕ/мл; анти-Sm – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-Ro/SSA – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-La/SSB – 0,0–25,0 Ед/мл; аКЛ-IgG – 0,0–10,0 GPL; аКЛ-IgM – 0,0–7,0 MPL; а $\beta$ 2-ГП I IgG – 0,0–8,0 Ед/мл; а $\beta$ 2-ГП I IgM – 0,0–8,0 Ед/мл.

Для оценки ИФН «автографа» были отобраны 3 ИСГ – *MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*. Общую мРНК данных генов выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБОзоль-А» (ИнтерЛабСервис, Москва, Россия). Обратную транскриптазную реакцию проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» (ИнтерЛабСервис, Москва, Россия). Для ПЦР в режиме реального времени применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) и наборы для оценки экспрессии генов (Applied Biosystems, США): *MX1* (Hs00895608\_m1), *RSAD2* (Hs00369813\_m1), *EPSTII* (Hs01566789\_m1);  $\beta$ -актин использовали в качестве эндогенного контроля. ИФН «автограф» был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. ИФН «автограф» считался положительным при среднем значении генной экспрессии, превышающем среднее значение экспрессии генов у доноров. Контрольную группу составили 20 доноров, не имеющих иммуновоспалительных ревматических заболеваний, активных инфекций и сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Переменные представлены в виде медианы (Me) и 25-го; 75-го перцентилей. Статистическую значимость различий между двумя несвязанными группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Качественные показатели в 2 несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2×2 с помощью теста  $\chi^2$ ; при количестве наблюдений менее 10 применялся точный критерий Фишера. Результат считался статистически значимым при  $p < 0,05$  [17].

## Результаты

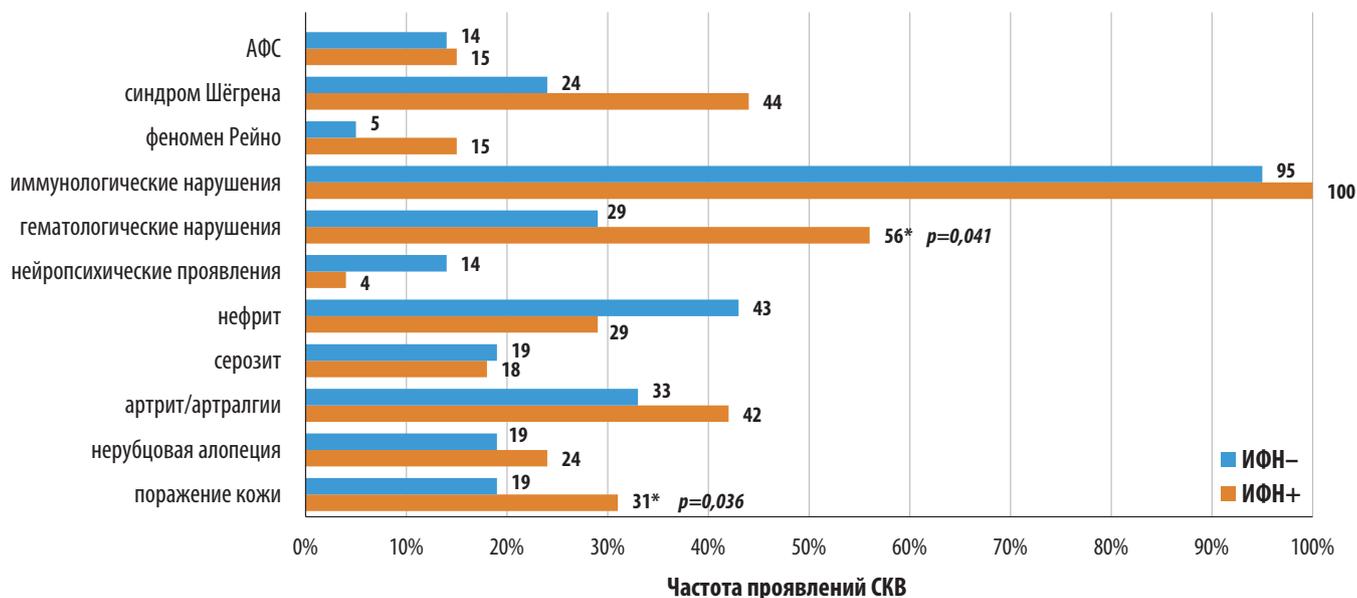
Медиана возраста первых проявлений СКВ составила 23 [17; 32] года, длительности периода между появлением первых симптомов болезни и установкой диагноза – 12 [4; 48] месяцев. При включении в исследование медиана длительности СКВ составила 2,3 [0,2; 11,0] года, SLEDAI-2K [18] – 7 [4; 14] баллов, индекса повреждения SDI – 0 [0; 2] баллов.

Частота отдельных клинических и иммунологических проявлений СКВ на момент включения пациентов в исследование представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Частота клинических и иммунологических проявлений системной красной волчанки на момент включения в исследование ( $n=76$ )

Проявления СКВ	Значения (частота, %)
<b>Конституциональные:</b>	
– лихорадка	7
– лимфаденопатия	8
– потеря веса	16
<b>Поражение кожи:</b>	
– фотодерматит	5
– «бабочка»	14
– подострая кожная красная волчанка	1
– хроническая кожная красная волчанка	12
– нерубцовая алопеция	22
<b>Язвы слизистой оболочки</b>	
<b>8</b>	
<b>Суставно-мышечные:</b>	
– артрит/артралгии	39
– миалгии	7
<b>Серозит</b>	
<b>18</b>	
<b>Нефрит (<math>n=76</math>)</b>	
<b>33</b>	
<b>Нефробиопсия (<math>n=25</math>):</b>	
<b>56</b>	
– II класс ВН	7
– III класс ВН	21
– IV класс ВН	44
– V класс ВН	21
– VI класс ВН	7
<b>Нейропсихические поражения</b>	
<b>7</b>	
<b>Мигрень</b>	
<b>7</b>	
<b>Гематологические нарушения:</b>	
– лейкопения/лимфопения	45
– тромбоцитопения	8
– аутоиммунная гемолитическая анемия	22
<b>Иммунологические нарушения:</b>	
– АНФ $\geq 1/160$	99
– анти-дсДНК+	74
– анти-Sm+	12
– гипокомплементемия	68
– аФЛ+	24
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	29
<b>Сосудистые нарушения:</b>	
– феномен Рейно	12
– язвенно-некротический васкулит	1
– ливедо	20
– АФС	14
<b>Миокардит</b>	
<b>1</b>	
<b>Интерстициальные заболевания легких</b>	
<b>12</b>	
<b>Синдром Шёгрена</b>	
<b>38</b>	
<b>Индекс активности (SLEDAI-2K), Me [25-й; 75-й перцентили]</b>	
<b>7 [4; 14] баллов</b>	
– ремиссия (SLEDAI-2K=0)	7
– низкая активность (SLEDAI-2K=1–4)	33
– умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10)	33
– высокая активность (SLEDAI-2K $\geq$ 11) [18]	28
<b>Индекс повреждения (SDI), Me [25-й; 75-й перцентили]</b>	
<b>0 [0; 2] баллов</b>	
– SDI=0	54
– SDI=1	16
– SDI=2	13
– SDI $\geq$ 3	17

**Примечание:** СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; АФС – антифосфолипидный синдром; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SDI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; данные представлены в %, если не указано иначе



**Рис. 1.** Клинические, лабораторные и серологические проявления системной красной волчанки: связь с интерфероновым «автографом» (n=76): АФС – антифосфолипидный синдром; ИФН– – отсутствие интерферонового «автографа»; ИФН+ – наличие интерферонового «автографа»; СКВ – системная красная волчанка; \* –  $p < 0,05$  между группами

На момент включения в исследование основными клиническими проявлениями СКВ являлись: гематологические нарушения (49%) с преобладанием лейкопении (45%); поражение суставов (артрит/артралгии; 39%); волчаночный нефрит (33%) с преобладанием IV класса (44%) по данным нефробиопсии; поражение кожи (28%); нерубцовая алопеция (26%); ливедо (21%); серозит (18%); интерстициальные заболевания легких (12%). Подавляющее большинство пациентов (99%) были позитивны по АНФ, анти-дсДНК (74%), имели гипокомплементемию по С3 и/или С4 компонентам комплемента (68%). Сопутствующие антифосфолипидный синдром (АФС) [19] и синдром Шёгрена [20] обнаружены у 12% и 38% пациентов соответственно.

Глюкокортикоиды принимали 83% пациентов с СКВ, преимущественно в низких дозах (медиана – 10,0 [7,5; 20,0] мг/сут. по преднизолону) в сочетании с ги-

дроксихлорохином (ГХ; 80%) в дозе 200 мг/сут. Иммунодепрессанты на момент включения использовались реже (у 36% пациентов), в основном микофенолата мофетил (18%), циклофосамид, метотрексат и азатиоприн – в единичных случаях. Кроме того, 13 (17%) из 76 пациентов не получали терапию – это были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но самостоятельно отменившие лечение. ГИБП (преимущественно ритуксимаб) применялись более 2 лет назад у 8% пациентов.

ИФН «автограф» присутствовал у 55 (72%) из 76 пациентов и отсутствовал у 21 (28%) больного. Для уточнения связи гиперэкспрессии ИФН с проявлениями СКВ больные были разделены на две группы: первая включала пациентов с наличием ИФН «автографа» (n=55), вторая – без него (n=21). В данных группах были проанализированы основные клинические и лабораторные показатели СКВ (рис. 1; табл. 2).

**Таблица 2.** Оценка связи интерферонового «автографа» с отдельными параметрами (n=76)

Показатели	Наличие ИФН «автографа» (n=55)	Отсутствие ИФН «автографа» (n=21)
Мужской пол, n (%)	7 (13)	4 (19)
Возраст включения (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	<b>31 [25; 41]</b>	<b>40 [32; 49]*</b>
Отягощенная наследственность по ИВРЗ, n (%)	8 (15)	2 (10)
Возраст первого симптома (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	21 [17; 29]	26 [20; 38]
Длительность СКВ (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	24 [2; 120]	48 [2; 44]
<b>SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]</b>	7 [4; 15]	6 [4; 10]
– ремиссия (SLEDAI-2K=0), n (%)	<b>1 (2)</b>	<b>4 (19)*</b>
– низкая активность (SLEDAI-2K=1–4), n (%)	21 (38)	4 (19)
– умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10), n (%)	17 (31)	8 (38)
высокая активность (SLEDAI-2K≥11), n (%)	16 (29)	5 (24)
<b>SDI, Me [25-й; 75-й перцентили]</b>	0 [0; 2]	0 [0; 2]
– SDI=0, n (%)	30 (55)	11 (52)
– SDI=1, n (%)	11 (20)	1 (5)
– SDI≥2, n (%)	14 (25)	9 (43)

Показатели	Наличие ИФН «автографа» (n=55)	Отсутствие ИФН «автографа» (n=21)
Титр АНФ $\geq$ 1/160, n (%)	54 (98)	21 (100)
Титр АНФ $\geq$ 1/1280, n (%)	<b>46 (84)</b>	<b>11 (52)*</b>
Анти-дсДНК (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	<b>219,8 [120,3; 29,3]</b>	<b>131,0 [46,6; 65,9]*</b>
– анти-дсДНК+, n (%)	44 (80)	12 (57)
Анти-Sm+ (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,2; 6,9]	0,5 [0,1; 1,7]
– анти-Sm, n (%)	8 (15)	1 (5)
Анти-Ro/SSA (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [1,2; 199,2]	16,7 [2,1; 37,0]
– анти-Ro/SSA+, n (%)	20 (36)	8 (38)
Анти-La/SSB (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,1; 9,9]	1,8 [0,0; 8,0]
– анти-La/SSB+, n (%)	5 (9)	3 (14)
С3 компонент комплемента (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,75 [0,52; 0,92]	0,86 [0,59; 1,01]
С4 компонент комплемента (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,10 [0,06; 0,15]	0,13 [0,08; 0,24]
аФЛ+, n (%)	15 (27)	3 (14)
Лейкоциты (тыс/мкл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	<b>4,2 [3,2; 5,6]</b>	<b>6,6 [4,2; 8,8]*</b>
Лимфоциты (тыс/мкл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	<b>1,3 [0,8; 1,8]</b>	<b>2,0 [1,2; 3,2]*</b>
Тромбоциты (тыс/мкл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	254 [166; 328]	256 [239; 344]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,3; 8,6]	1,3 [0,3; 1,7]
Протеинурия (г/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,09 [0,01; 0,25]	0,09 [0,03; 0,70]

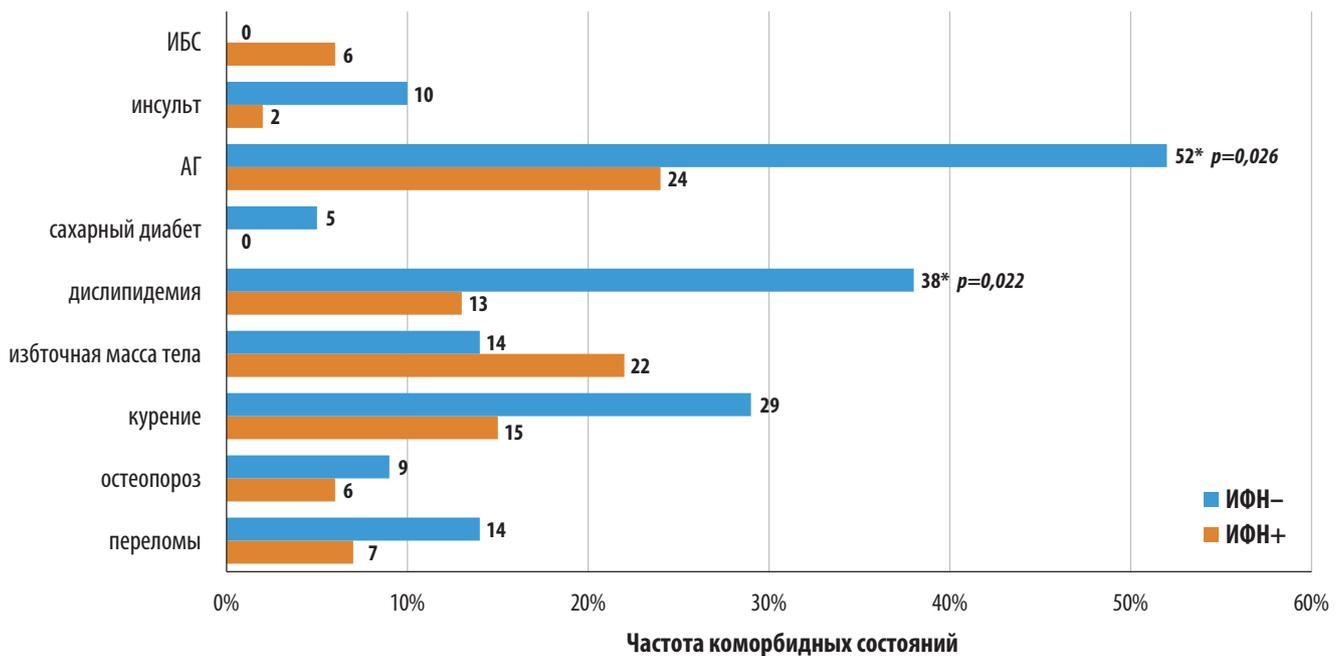
**Примечание:** ИФН – интерферон; ИБПЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SDI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index; АНФ – антиядерный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith антигену; анти-Ro/SSA – антитела к Ro/SSA; анти-La/SSB – антитела к La/SSB; аФЛ – антифосфолипидные антитела; СРБ – С-реактивный белок; \* –  $p < 0,05$  между группами

Согласно полученным данным, частота поражения кожи и гематологических нарушений, в первую очередь лейкопении (53% и 24% соответственно), была выше у пациентов с гиперэкспрессией ИСГ ( $p < 0,05$  во всех случаях).

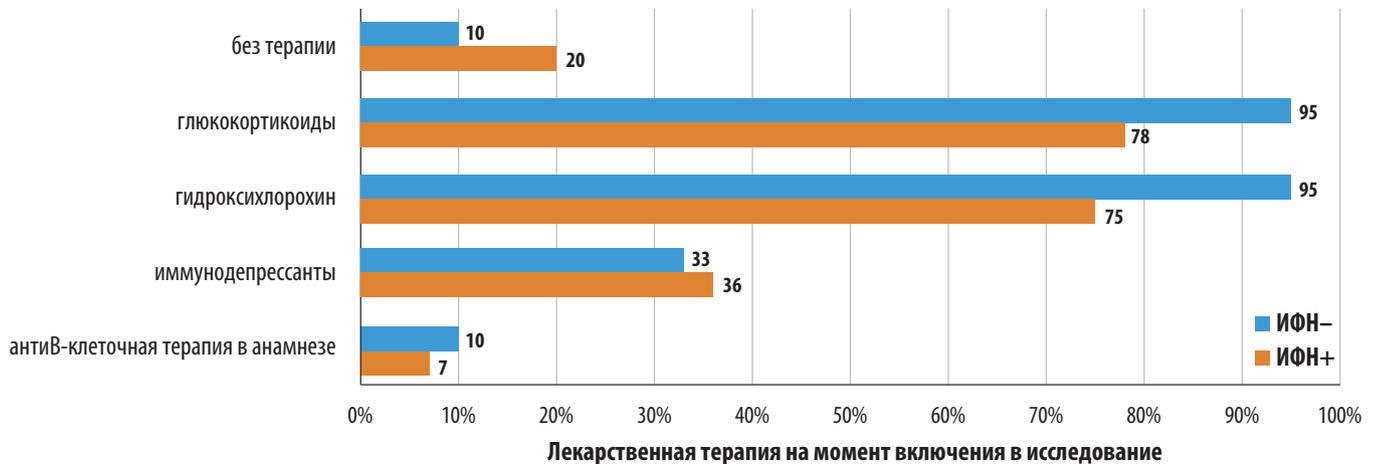
Как видно из таблицы 2, пациенты с наличием ИФН «автографа» были моложе на момент включения в исследование, у них реже определялась ремиссия СКВ, выявлялись более высокие концентрации анти-дсДНК и титры

АНФ, был ниже уровень лейкоцитов и лимфоцитов крови ( $p < 0,05$  во всех случаях).

При проведении анализа возможного влияния на ИФН «автограф» отдельных коморбидных состояний выявлено, что у пациентов с СКВ и ИФН «автографом» реже встречались дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) ( $p < 0,05$ ; рис. 2). При оценке лекарственной терапии статистически значимых различий не выявлено (рис. 3).



**Рис. 2.** Частота отдельных коморбидных состояний в зависимости от интерферонового «автографа» у пациентов с системной красной волчанкой (n=76): ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ИФН+ – наличие интерферонового «автографа»; ИФН– – отсутствие интерферонового «автографа»; \* –  $p < 0,05$  между группами



**Рис. 3.** Связь интерференового «автографа» с лекарственной терапией на момент включения в исследование у пациентов с системной красной волчанкой ( $n=76$ ): ИФН+ – наличие интерференового «автографа»; ИФН– – отсутствие интерференового «автографа»; \* –  $p<0,05$  между группами

### Обсуждение

В европейской когорте, согласно данным D. Nicolopoulos и соавт. [21], у кавказоидов самыми частыми клиническими проявлениями СКВ являются острое поражение кожи, артрит, лейкопения, нефрит и лихорадка. Поражение органов, не входящие в критерии СКВ (например, альвеолит, васкулит, люпус-гепатит и др.), встречается у 19% больных, что согласуется с нашими данными и позволяет провести сравнительный анализ гиперэкспрессии ИСГ у пациентов с СКВ.

Ранее в когортных исследованиях было установлено, что повышенная экспрессия ИСГ в мононуклеарах периферической крови отмечается у 60–80% пациентов с СКВ. Имеются данные об обнаружении ИФН «автографа» у половины пациентов с неполной СКВ и у 2/3 пациентов с достоверной СКВ, корреляции с титрами и видами антинуклеарных антител (АНА; анти-дсДНК, анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, антител к субъединице U1 рибонуклеопротеида класса IgG), гипокомплементемией по C3 компоненту и числом «критериальных» проявлений СКВ [22–24]. У 19 (16%) из 118 АНА-позитивных пациентов, имеющих  $\leq 1$  клинического симптома СКВ длительностью менее 12 мес. и не получающих терапию ( $n=118$ ), за период проспективного годового наблюдения были диагностированы СКВ ( $n=15$ ) или болезнь Шёгрена ( $n=4$ ). По результатам данного исследования, гиперэкспрессия ИСГ в крови и коже, а также отягощенная наследственность по аутоиммунным ревматическим заболеваниям были выделены как независимые прогностические факторы развития СКВ/болезни Шёгрена [25]. Наше исследование выявило положительный ИФН «автограф» у 72% пациентов с СКВ, эти пациенты были моложе и у них реже встречалась ремиссия заболевания. Среди проявлений СКВ наблюдалась ассоциация ИФН «автографа» с поражением кожи, гематологическими нарушениями, в частности с лейкопенией и лимфопенией, высоким титром АНФ и анти-дсДНК. В схожем по дизайну исследовании, но с оценкой экспрессии других ИСГ (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L*, *RSAD2*) L. Arnaud и соавт. [26] также обнаружили высокий ИФН «автограф» у 71% больных СКВ, ассоциацию с более молодым возрастом включения и возрастом первого симптома,

с кожными, гематологическими и иммунологическими проявлениями; связи со значениями SLEDAI-2K и отягощенной наследственностью по аутоиммунным заболеваниям также не обнаружено. Но, в отличие от наших результатов, у пациентов с низким ИФН «автографом» чаще встречались суставно-мышечные проявления и поражение ЦНС. Гиперэкспрессия ИСГ является отличительной чертой поражения кожи при СКВ и кожной красной волчанке (ККВ) [27]. Миелоидные клетки, в том числе пДК, рекрутируются в кожу при ККВ, что, вероятно, способствует увеличению продукции ИФН. Кроме того, эпидермальное производство ИФН- $\alpha$ , члена семейства ИФН-I, увеличивается в поврежденной и неповрежденной коже при СКВ и способствует выработке воспалительных цитокинов и фоточувствительности [28, 29]. У пациентов с подострой и дискоидной ККВ наблюдаются повышенный ИФН «автограф» в крови и его корреляция с активностью кожных проявлений; предполагается, что продукция ИФН в коже может способствовать усилению системности заболевания [30]. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), блокада рецептора ИФН-I приводит к значимому уменьшению кожных проявлений [31]; эти результаты были подтверждены в реальной клинической практике российскими авторами [32]. ИФН-I, возможно, оказывает прямое воздействие на костный мозг: введение ИФН- $\alpha$  приводит к лейкопении, анемии и тромбоцитопении [33]. Вклад ИФН-I в развитие лимфопении у пациентов с СКВ дополнительно подтверждается данными РКИ III фазы с анифролумабом, моноклональным антителом к рецептору ИФН-I, терапия которым приводит к повышению абсолютного числа лимфоцитов [31]. Важное значение имеет также выбор конкретных ИСГ для анализа [12]. В ряде работ было высказано предположение, что определенные ИСГ ассоциируются с отдельными органными поражениями при СКВ [34], например, пять ИСГ (*LY6E*, *OAS1*, *OASL*, *MX1*, *ISG15*) в большей степени были связаны с развитием нефрита или поражения ЦНС, ген *IFIT4* – с лейкопенией и тромбоцитопенией [35], однако эти данные трудно интерпретировать, учитывая плейотропное действие ИФН и различия в частоте ИФН «автографа» в разных этнических группах [36].

Имеются данные о том, что экспрессия ИСГ коррелирует с общей активностью СКВ [34, 37, 38], но они не нашли подтверждения в более поздних исследованиях [39], а в некоторых, напротив, была выявлена обратная связь уровня ИФН- $\alpha$  с индексом активности SLEDAI [40]. В нашей группе ассоциации ИФН «автографа» со значением SLEDAI-2K не обнаружено, но при его наличии реже встречалась ремиссия заболевания (всего 2% против 19% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Риск сердечно-сосудистых заболеваний повышен у больных СКВ. Было показано, что ИФН влияют на функцию эндотелиальных клеток и общий сердечно-сосудистый риск у пациентов с СКВ [41, 42]. Действительно, системная блокада рецептора ИФН-I (в рамках РКИ Пб фазы MUSE) показала улучшение маркеров сердечно-сосудистого риска [43], что позволяет сделать предположение о положительном влиянии препаратов такого класса на сердечно-сосудистую функцию и риск ишемических событий. Но по результатам нашего исследования, напротив, у пациентов с отсутствием ИФН «автографа» чаще встречались такие значимые традиционные факторы риска, как АГ и дислипидемия, что вполне согласуется с данными L. Arnaud и соавт. [26]. Вероятным объяснением этих результатов может быть старший возраст пациентов с низкой экспрессией ИСГ.

Учитывая важное значение активации ИФН-I в патогенезе не только СКВ, но и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в настоящее время разрабатываются методы фармакотерапии, направленные на блокирование синтеза или сигнализации ИФН-I [13]. Следует подчеркнуть, что стандартная терапия, в первую очередь глюкокортикоидами и гидроксихлорохином, подавляет экспрессию ИСГ при болезни Шёгрена [44], первичном АФС [45], подострой ККВ [44], неполной СКВ [46]. В исследовании L. Arnaud и соавт. [26] пациенты с ИФН «автографом» чаще получали иммунодепрессанты и глюкокортикоиды, причем в большей суточной и кумулятивной дозе, и реже – гидроксихлорохин. В на-

шей группе больных связи ИФН «автографа» с терапией, проводимой на момент включения в исследование, не выявлено.

Наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляют проспективные исследования по оценке экспрессии ИСГ в динамике и их возможной ассоциации с проводимой терапией, изменениями активности СКВ и прогнозом. Так, M. Petri и соавт. [39] определили, что экспрессия ИСГ обладает стабильностью, не связана с изменением активности СКВ во времени, а высокий ИФН «автограф» ассоциирован с определенными клиническими (большая частота артрита, поражение кожи) и лабораторными проявлениями болезни (повышение уровня анти-дсДНК, скорости оседания эритроцитов, гипокомплементемия). Предполагается, что ИФН «автограф» – это, скорее, маркер определенного типа пациентов или профиля/прогноза болезни [47]. Понимание точных механизмов, лежащих в основе продукции ИФН, позволит определить новые биологические молекулы для таргетной терапии, новые способы подавления системы ИФН-I, а также, вероятно, стратифицирует подгруппы пациентов с СКВ, что в конечном итоге обеспечит персонализированный подход к лечению этого сложного и крайне гетерогенного заболевания.

*Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (1021051402790-6).*

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365(22):2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
3. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023;0:1-16. doi: 10.1136/ard-2022-223741
4. Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med (Berl).* 2016;94(10):1103-1110. doi: 10.1007/s00109-016-1421-4
5. Nocturne G, Mariette X. Interferon signature in systemic autoimmune diseases: What does it mean? *RMD Open.* 2022;8(2):e002687. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002687
6. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1
7. Vallin H, Blomberg S, Alm GV, Cederblad B, Rönnblom L. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a circulating inducer of interferon-alpha (IFN-alpha) production acting on leucocytes resembling immature dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 1999;115(1):196-202. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00772.x
8. Eloranta ML, Alm GV, Rönnblom L. Disease mechanisms in rheumatology-tools and pathways: Plasmacytoid dendritic cells and their role in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):853-863. doi: 10.1002/art.37821
9. Yu CF, Peng WM, Oldenburg J, Hoch J, Bieber T, Limmer A, et al. Human plasmacytoid dendritic cells support Th17 cell effector function in response to TLR7 ligation. *J Immunol.* 2010;184(3):1159-1167. doi: 10.4049/jimmunol.0901706
10. Kiefer K, Oropallo MA, Cancro MP, Marshak-Rothstein A. Role of type I interferons in the activation of autoreactive B cells. *Immunol Cell Biol.* 2012;90(5):498-504. doi: 10.1038/icb.2012.10
11. Sjöstrand M, Johansson A, Aqrabi L, Olsson T, Wahren-Herlenius M, Espinosa A. The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors. *J Immunol.* 2016;196(1):91-96. doi: 10.4049/jimmunol.1501061
12. Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, Presnell S, Gersuk V, Dang K, et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1583-1595. doi: 10.1002/art.38628
13. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.*

- 2019;57(4):452-461 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
14. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
  15. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-291.
  16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
  17. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера;2002. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. Moscow:Mediasfera;2002 (In Russ.)].
  18. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertisias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
  19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
  20. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
  21. Nikolopoulos D, Kostopoulou M, Pieta A, Karageorgas T, Tseronis D, Chavatzas K, et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: Low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Atikon' cohort. *Lupus.* 2020;29(5):514-522. doi: 10.1177/0961203320908932
  22. Li QZ, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2010;159(3):281-291. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x
  23. Munroe ME, Young KA, Kamen DL, Guthridge JM, Niewold TB, Costenbader KH, et al. Discerning risk of disease transition in relatives of systemic lupus erythematosus patients utilizing soluble mediators and clinical features. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):630-642. doi: 10.1002/art.40004
  24. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафилина ТА. Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
  25. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, Hensor EMA, Dutton K, Ul-Hassan S, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: Prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1432-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
  26. Arnaud L, Furie R, Morand EF, Aringer M, Peschken C, Desta B, et al. Burden of systemic lupus erythematosus in clinical practice: Baseline data from the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) by interferon gene signature. *Lupus Sci Med.* 2023;10(2):e001032. doi: 10.1136/lupus-2023-001032
  27. Berthier CC, Tsoi LC, Reed TJ, Stannard JN, Myers EM, Namas R, et al. Molecular profiling of cutaneous lupus lesions identifies subgroups distinct from clinical phenotypes. *J Clin Med.* 2019;8(8):1244. doi: 10.3390/jcm8081244
  28. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, Xing X, Liu J, Liang Y, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1653-1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197
  29. Psarras A, Alase A, Antanaviciute A, Carr IM, Md Yusof MY, Wittmann M, et al. Functionally impaired plasmacytoid dendritic cells and non-haematopoietic sources of type I interferon characterize human autoimmunity. *Nat Commun.* 2020;11(1):6149. doi: 10.1038/s41467-020-19918-z
  30. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP. The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):971-675. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10825.x
  31. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richiez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
  32. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Глухова СИ, Шкиреева СЮ, и др. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). *Современная ревматология.* 2024;18(2):16-24. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NY, Glukhova SI, Shkireeva SY, et al. Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study). *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):16-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24
  33. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology.* 2002;123(1):141-151. doi: 10.1053/gast.2002.34175
  34. Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, Fitzgerald JD, Park GS, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2951-2962. doi: 10.1002/art.22044
  35. Huang X, Shen N, Bao C, Gu Y, Wu L, Chen S. Interferon-induced protein IFIT4 is associated with systemic lupus erythematosus and promotes differentiation of monocytes into dendritic cell-like cells. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R91. doi: 10.1186/ar2475
  36. Siddiqi KZ, Wilhelm TR, Uiff-Møller CJ, Jacobsen S. Cluster of highly expressed interferon-stimulated genes associate more with African ancestry than disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. A systematic review of cross-sectional studies. *Transl Res.* 2021;238:63-75. doi: 10.1016/j.trsl.2021.07.006
  37. Kirou KA, Lee C, George S, Peterson MG, Crow MK. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1491-1503. doi: 10.1002/art.21031
  38. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum interferon-α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1044-1053. doi: 10.1002/art.30187
  39. Petri M, Fu W, Ranger A, Allaire N, Cullen P, Magder LS, et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genomics.* 2019;12(1):4. doi: 10.1186/s12920-018-0468-1
  40. Enocsson H, Wetterö J, Eloranta ML, Gullstrand B, Sjöwall C. Comparison of surrogate markers of the type I interferon response and their ability to mirror disease activity in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2021;12:688753. doi: 10.3389/fimmu.2021.688753
  41. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441-448. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528

42. Somers EC, Zhao W, Lewis EE, Wang L, Wing JJ, Sundaram B, et al. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2012;7(5):e37000. doi: 10.1371/journal.pone.0037000
43. Casey KA, Smith MA, Sinibaldi D, Seto NL, Playford MP, Wang X, et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(3):459-471. doi: 10.1002/art.41518
44. Bodewes ILA, Gottenberg JE, van Helden-Meeuwsen CG, Mariette X, Versnel MA. Hydroxychloroquine treatment downregulates systemic interferon activation in primary Sjögren's syndrome in the JOQUER randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(1):107-111. doi: 10.1093/rheumatology/kez242
45. Palli E, Kravariti E, Tektonidou MG. Type I interferon signature in primary antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory associations. *Front Immunol*. 2019;10:487. doi: 10.3389/fimmu.2019.00487
46. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. Hydroxychloroquine suppresses interferon-inducible genes and B cell activating factor in patients with incomplete and new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2021;48(6):847-851. doi: 10.3899/jrheum.200726
47. Авдеева АС, Алексанкин АП, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Маркова ГА, и др. Иммунофенотипы системной красной волчанки — особенности клинических и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):394-401. [Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tchetina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Makrova GA, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus — features of clinical and laboratory disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):394-401 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-394-401

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

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

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

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

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

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

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

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

# Поражение шейного отдела позвоночника при ревматоидном артрите — трудности диагностики и лечения

Е.И. Шмидт<sup>1,2</sup>, А.А. Клименко<sup>2</sup>, А.В. Новикова<sup>2</sup>, М.А. Некрасов<sup>1</sup>, Л.П. Беликова<sup>1</sup>, А.П. Ракша<sup>1</sup>, В.В. Бабенков<sup>1</sup>, Г.А. Арутюнян<sup>2</sup>, М.Р. Мазра<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» 117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>1</sup>City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 8  
<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

**Контакты:** Новикова Анна Владимировна, [annove2008@mail.ru](mailto:annove2008@mail.ru)  
**Contacts:** Anna Novikova, [annove2008@mail.ru](mailto:annove2008@mail.ru)

**Поступила** 03.09.2024  
**Принята** 27.12.2024

В статье представлено описание пациентки 73 лет с ревматоидным артритом, осложнившимся развитием неврологического дефицита в виде тетрапареза. При магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника выявлена деструкция зубовидного отростка C2 с замещением его паннусом, атлантоаксиальный подвывих, компрессия проксимальных сегментов спинного мозга, компрессионный перелом C5.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, шейный отдел позвоночника, атлантоаксиальное сочленение, компрессия спинного мозга, шейная миелопатия

**Для цитирования:** Шмидт ЕИ, Клименко АА, Новикова АВ, Некрасов МА, Беликова ЛП, Ракша АП, Бабенков ВВ, Арутюнян ГА, Мазра МР. Поражение шейного отдела позвоночника при ревматоидном артрите — трудности диагностики и лечения. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):104–111.

## DAMAGE TO THE CERVICAL SPINE WITH RHEUMATOID ARTHRITIS — DIFFICULTIES OF DIANOSTICS AND PATIENT MANAGEMENT

Evgeniya I. Shmidt<sup>1,2</sup>, Alesya A. Klimenko<sup>2</sup>, Anna V. Novikova<sup>1</sup>, Mikhail A. Nekrasov<sup>1</sup>, Larisa P. Belikova<sup>1</sup>, Aleksander P. Raksha<sup>1</sup>, Vadim V. Babenkov<sup>1</sup>, Gamlet A. Arutyunyan<sup>2</sup>, Marianna R. Mazra<sup>2</sup>

The article presents a description of a 73-year-old patient with rheumatoid arthritis, complicated by the development of a neurological deficit in the form of tetraparesis. Magnetic resonance imaging of the cervical spine revealed destruction of the C2 odontoid process with its replacement by a pannus, atlantoaxial subluxation, compression of the proximal segments of the spinal cord, and a compression fracture of C5.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cervical spine, atlanto-axial joint, subaxial joint, spinal cord compression, cervical myelopathy

**For citation:** Shmidt EI, Klimenko AA, Novikova AV, Nekrasov MA, Belikova LP, Raksha AP, Babenkov VV, Arutyunyan GA, Mazra MR. Damage to the cervical spine with rheumatoid arthritis — difficulties of dianostics and patient management. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):104–111 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-104-111

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся полиартикулярным деструктивным поражением суставов с высоким риском инвалидизации. Механизмы, лежащие в основе патогенеза, включают активацию врожденного и адаптивного иммунитета, активацию эндотелиальных клеток микрососудов и воспалительную инфильтрацию синовиальной оболочки лимфоцитами и моноцитами. Следствием этих иммунологических процессов является развитие синовиальной гипертрофии с образованием паннуса, что приводит к формированию эрозий суставного хряща и субхондральной кости [1, 2].

По данным масштабного исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, частота РА среди взрослого населения России в 2011 г. составила 0,61% [3]. Шейный отдел позвоночника (ШОП) находится на 3-м месте по частоте поражения при РА после суставов кистей и стоп [4]. Распространенность поражения ШОП колеблется от 0,7% до 95% по данным разных авторов. Столь существенные различия в по-

казателях могут быть связаны с репрезентативностью выборки и глубиной обследования пациентов [5]. Клинически значимое поражение ШОП развивается примерно у 10% больных РА [1, 4]. Вовлечение ШОП при РА ассоциируется с женским полом, молодым возрастом дебюта заболевания, повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и эрозивным поражением суставов кистей и стоп по данным рентгенографии [6].

Наиболее часто встречается атлантоаксиальный подвывих, реже — изменения субаксиальных структур (C2–C7) (рис. 1). У многих больных вовлечение ШОП протекает бессимптомно. У 40–80% пациентов основным проявлением является боль в шее, особенно в ночные и утренние часы [1]. Часто она сочетается с головными болями. Появление головной боли может быть связано с компрессией корешка C2, чувствительные волокна которого входят в состав большого затылочного и большого ушного нервов, вызывая, соответственно, боли в области лица, сосцевидного отростка и ушей [1, 7]. При поражении C1 возможны болевые ощущения

в зоне иннервации малого затылочного нерва в субоципитальной области. Боль беспокоит в покое и усиливается при движениях, особенно при поворотах головы. Отмечаются также боли в периферических суставах, поражение которых характерно для РА [6]. Примечательно, что при РА преобладает мышечно-спастический синдром, тогда как при остеоартрите ШОП – компрессионно-спинальный (с явлениями спинального стеноза) и компрессионно-сосудистый (с явлениями вертебробазилярной недостаточности) синдромы [8].

Рентгенологические признаки являются ключевыми для выявления поражения ШОП уже в дебюте РА, а при отсутствии симптомов могут быть достаточно распространенной находкой [8]. Первоначальная рентгенологическая оценка включает рентгенограммы ШОП в боковой проекции, выполненные при максимальном сгибании и разгибании шеи в дополнение к стандартной боковой и переднезадней проекциям [7, 9]. Можно использовать дополнительные методы оценки краниальной нестабильности, такие как линия МакГрегора, индекс Ранавата, измерение Редлунда – Джонелла и станции Кларка, ширина сустава Крювелье [9].

При прогрессировании поражения ШОП изменяется соотношение костных структур. Наиболее важными параметрами на рентгенограмме являются (рис. 1):

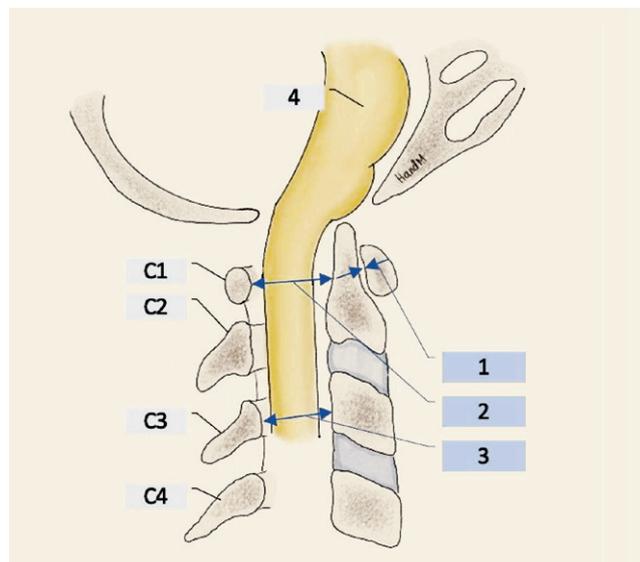
- передний атланта-дентальный интервал (ПАДИ);
- задний атланта-дентальный интервал (ЗАДИ);
- диаметр субаксиального сагиттального канала.

ПАДИ измеряется от задней поверхности передней дуги атланта до передней поверхности зубовидного отростка и в норме составляет менее 3 мм. При разрастании паннуса и краниальной нестабильности возникает увеличение данного интервала (рис. 3), С1 смещается кпереди, сдавливая дорсальную часть спинного мозга, а С2 – кзади и кверху, сдавливая вентральную часть спинного мозга, «зажимая его в тиски». При этом нет четкой корреляции между неврологической симптоматикой и величиной ПАДИ. При ПАДИ > 8–10 мм пациентам с РА рекомендовано хирургическое вмешательство; так, его увеличение до 10–12 мм является критическим вследствие жизнеугрожающей миелокомпрессии [1, 7, 9].

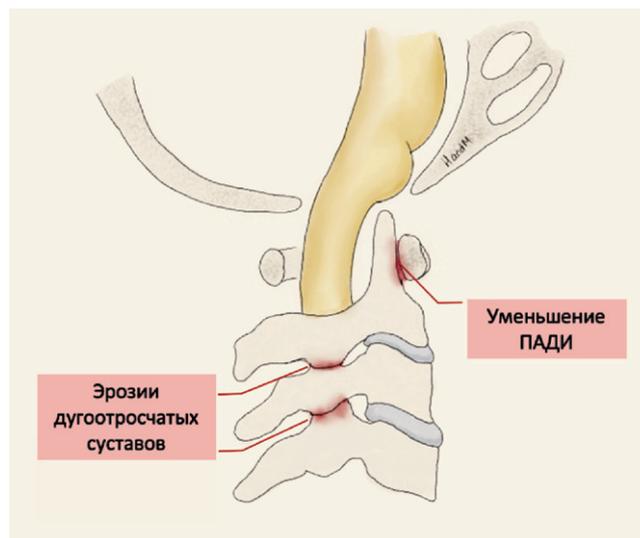
ЗАДИ является более надежным предиктором развития неврологических симптомов и измеряется от задней части зуба до передней части задней дуги атланта (рис. 1). По данным исследования зарубежных авторов, где выборка составляла 73 пациента, ЗАДИ  $\leq 14$  мм имеет высокую чувствительность (97%) для выявления пациентов с параличом или риском его развития, а также коррелирует с послеоперационным регрессом неврологической картины [9, 10].

Помимо перечисленных параметров, характерными для РА рентгенологическими изменениями шейного отдела являются [6]:

- эрозии дугоотростчатых суставов (рис. 2);
- эрозии и деструкция зубовидного отростка и латеральных масс С1, суставных поверхностей С2;
- нестабильность из-за ослабления связочного аппарата с формированием подвывиха;
- часто встречаются протрузии межпозвоночных дисков, при этом происходит раздражение богатой боковыми рецепторами задней продольной связки, а также формируются вторичные стенозы позвоночного канала [11].



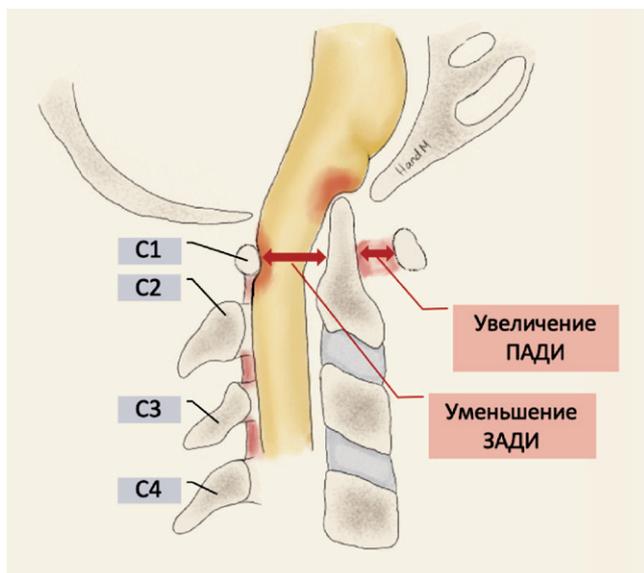
**Рис. 1.** Нормальное схематическое изображение шейного отдела позвоночника: 1 – передний атланта-дентальный интервал; 2 – задний атланта-дентальный интервал; 3 – субаксиальный канал на уровне шейного отдела спинного мозга; 4 – ствол головного мозга



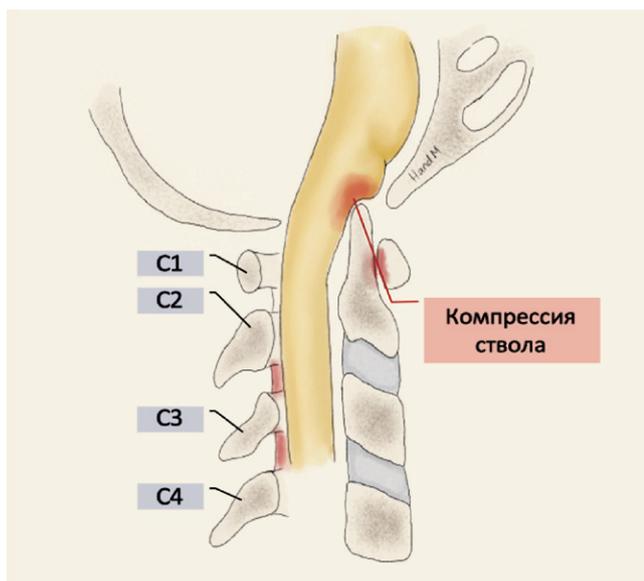
**Рис. 2.** Уменьшение переднего атланта-дентального интервала (ПАДИ) с формированием воспаления и эрозий, поражение дугоотростчатых суставов

У многих пациентов с РА вовлечение ШОП протекает бессимптомно. Симптомы поражения могут быть обусловлены сдавлением ствола головного мозга (рис. 3, 4), компрессией спинного мозга, что может приводить к чувствительным и двигательным расстройствам.

Атлантааксиальный подвывих или нарушение стабильности на уровне С2–С7 могут сопровождаться развитием шейной миелопатии. Смещение позвонков и компрессия спинного мозга с появлением симптомов миелопатии возникает вследствие эрозивных изменений дугоотростчатых суставов, дегенерации или разрыва межостистых связок. К симптомам миелопатии относятся слабость, парестезии в верхних конечностях, нарушения мелкой моторики (например, сложности при застегивании пуговиц или открывании замка), нарушение походки, нестабильность в позе Ромберга. В тяжелых случаях появляется



**Рис. 3.** Атлантоаксиальный подвывих, увеличение переднего атланто-дентального интервала (ПАДИ), уменьшение заднего атланто-дентального интервала (ЗАДИ), смещение зубовидного отростка C2 кзади и кверху с компрессией ствола



**Рис. 4.** Компрессия ствола головного мозга зубовидным отростком C2

положительный симптом Бабинского, Хоффмана, гиперрефлексия, императивные позывы или задержка мочеиспускания, симптом Лермитга (чувство прохождения электрического тока по позвоночнику при наклонах), симптомы поражения спиноталамических путей (потеря болевой, температурной, тактильной чувствительности и осязания). Критическим для спинного мозга считается уменьшение диаметра позвоночного канала менее 10 мм [12]. При базилярной импрессии возможно возникновение *стволовой симптоматики*, в частности нарушение функции вестибулярного аппарата, звон или шум в ушах без внешнего стимула, диплопия, дисфагия [9]. Пациенты с атлантоаксиальным подвывихом могут жаловаться на «хруст» и ощущение отклонения головы вперед при сгибании шеи. В редких случаях может развиваться инсульт или внезапная смерть [13, 14].

Наиболее часто с целью диагностики используется рентгенография ШОП. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) применяются для оценки вовлеченности в патологический процесс нервной системы и определения показаний к хирургическому лечению.

Приводим клиническое наблюдение пожилой пациентки с явлениями компрессии шейного отдела спинного мозга в исходе развернутой стадии РА, послужившего ведущей причиной миелопатии.

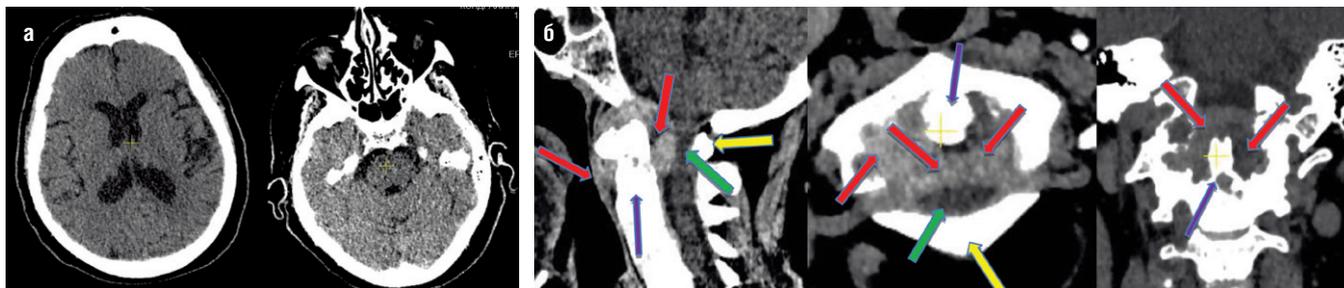
### Клиническое наблюдение

Пациентка К., 73 года, 28 апреля 2022 г. доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Городскую клиническую больницу (ГКБ) № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на нарастающую слабость в конечностях, особенно в руках, ощущение онемения в руках, появление одышки, невозможность самостоятельно передвигаться.

Из анамнеза известно, что с января 2022 г. впервые появились боли в ШОП и онемение кистей. В феврале 2022 г. пациентка перенесла приступ интенсивной головной боли, в связи с чем в марте была выполнена МРТ головного мозга. Наблюдалась картина последствий мелкоочагового инфаркта мозга в левой гемисфере мозжечка, очаги микроангиопатии в веществе головного мозга, церебральная атрофия. Пациентке назначены нейромидин, препараты тиоктовой кислоты, аспирин 100 мг, гипотензивные препараты, которые она принимала без эффекта. В марте 2022 г. усилилось онемение в руках, затем в ногах, появилась слабость в конечностях вплоть до невозможности самостоятельно передвигаться. 5 апреля 2022 г. пациентка упала с кровати, в связи с чем была доставлена в приемное отделение одной из московских городских больниц. На момент обращения в клинической картине доминировали жалобы на боли в области ушибов головы и мягких тканей шеи, общемозговая симптоматика. Вероятно, данное обстоятельство послужило причиной концентрации внимания врачей на исключении черепно-мозговой травмы и формального клинического осмотра, который не позволил обнаружить очевидную патологию верхней части шейного отдела позвоночника, выявленную при КТ головы и шеи (рис. 5а, б).

Таким образом, КТ головы и ШОП не выявила травматических изменений головного мозга, костей свода, основания черепа и позвоночника, а очевидной проблеме в области краниовертебрального перехода должного внимания уделено не было. Был поставлен диагноз «ушиб мягких тканей лица слева и краниовертебрального перехода» и рекомендовано наблюдение травматологом в поликлинике по месту жительства.

С 20.04.2023 больная отмечает прогрессирование тетрапареза, в связи с чем 28.04.2023 госпитализирована в неврологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость в руках и ногах, невозможность самостоятельно передвигаться, ощущение онемения в руках, появление одышки. При осмотре в неврологическом отделении было выявлено ограничение движений в ШОП в связи с выраженными болями. Объем движений в конечностях полный, мышечный тонус диффузно низкий без разницы сторон, мышечная сила до 1 балла в правых и левых конечностях (тетрапарез классов С или В по шкале ASIA (American Spinal Injury Association)). Сухожильные



**Рис. 5.** Компьютерная томография головного мозга: а – типичные возрастные атрофические изменения, вариант возрастной нормы; б – томограммы краниовертебрального перехода в трех плоскостях: определяется деструктивно измененный зубовидный отросток (фиолетовая стрелка), окруженный объёмным патологическим мягкотканым образованием (ревматоидный паннус); субкритическое сдавление каудальных отделов ствола мозга (зеленая стрелка) между ревматоидным паннусом (красная стрелка) и задней дугой атланта (желтая стрелка)

и периостальные рефлексы с рук живые, D=S. Коленные, Ахилловы, подошвенные рефлексы отсутствуют. Патологических стопных знаков нет. Отмечалась гипестезия по полиневритическому типу в руках («высокие перчатки»), гиперестезия в ногах («гольфы»). Координаторная сфера: пальценосовую пробу выполняет с дисметрией с двух сторон. Тазовые функции контролирует.

При проведении стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) верхних конечностей выявлено сенсорное поражение срединных и локтевых нервов с двух сторон по смешанному типу (грубее справа), симметричное поражение большеберцовых нервов по демиелинизирующему типу, поражение икроножных нервов по аксональному типу (грубее справа), что свидетельствует о компрессии восходящих и нисходящих проекционных путей. Также было выявлено увеличение латентности f-волн на 30% от верхней границы нормы при исследовании срединных нервов с двух сторон и при исследовании правого локтевого нерва, отсутствие f-волн при исследовании левого локтевого нерва и увеличение латентности f-волн на 37% от верхней границы нормы при исследовании большеберцовых нервов с двух сторон. Данные ЭНМГ-изменения характерны для миелопатии, так как свидетельствуют о нарушении ответа от мотонейронов передних рогов спинного мозга. Проводилась терапия сосудистыми и нейротропными препаратами (пентоксифиллин, тиоктовая кислота, магния сульфат внутривенно (в/в)).

Пациентка консультирована ревматологом. При сборе анамнеза выяснилось, что в течение нескольких лет ее беспокоили боли в суставах кистей, стоп, в голеностопных и коленных суставах, припухание суставов кистей, голеностопных суставов и продолжительная утренняя скованность (более часа). Диагноз РА не обсуждался. Неоднократно выставлялся диагноз «артроз», по поводу которого назначалась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), хондроитин сульфатом – без значимого эффекта.

При осмотре ревматологом перемещается на инвалидном кресле. По органам и системам – без значимой патологии. Кожные покровы обычной окраски, сухие. Индекс массы тела – 22 кг/м<sup>2</sup>. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, единичные пневмосклеротические хрипы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, число сердечных сокращений – 78 в минуту, шумы не выслушиваются. Артериальное давление – 135/85 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены, физиологические отправления в норме.

#### Суставной статус:

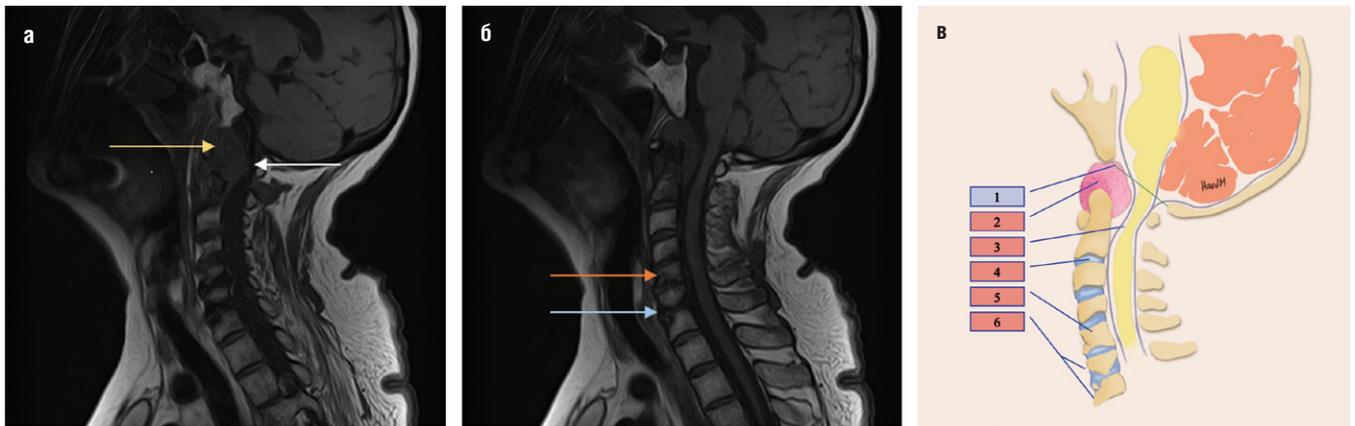
- деформация лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, голеностопных, коленных, локтевых суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений;
- гипотрофия межкостных мышц кистей;
- ульнарная девиация кистей;
- контрактура локтевых, лучезапястных суставов, ограничение подвижности суставов кистей;
- ревматоидные узелки в области локтевых, голеностопных суставов, суставов кистей и стоп;
- кифотическая деформация ШОП («вдовий горб»), резкая болезненность и ограничение движений в ШОП.

Впервые диагностирован РА, поздняя стадия. Диагноз воспалительной миопатии подтвержден не был.

По результатам лабораторных исследований (29.04.2022): гемоглобин 122 г/л; СОЭ 11 мм/ч; СРБ 4,99 мг/л (норма (N) – 0–10 мг/л); креатинфосфокиназа 18,4 ЕД/л (N=0–145,0 ЕД/л); ревматоидный фактор (РФ) 9,51 МЕ (N<14,0 МЕ); антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) не обнаружены; антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-MCV, mutated citrullinated vimentin) 396,9 МЕ/мл (N<20 МЕ/мл); рекомендовано проведение МРТ ШОП.

При МРТ ШОП, проведенной 05.05.2022 (рис. 6), на фоне дегенеративных изменений и протрузий дисков С2–С7 был выявлен атлантоаксиальный подвывих с формированием ревматоидного паннуса и абсолютного спинального стеноза с компрессией спинного мозга (сужение позвоночного канала до 7 мм, компрессия спинного мозга на протяжении 10 мм) и миелопатией, эрозии замыкательных пластин С6, С7, компрессионная деформация С5.

Диагноз: РФ-негативный, АЦЦП-негативный, анти-MCV-позитивный РА, поздняя стадия, ремиссия (оценка по DAS-28 (Disease Activity Score 28) 2,2 балла) с поражением ШОП (атлантоаксиальный подвывих). Абсолютный стеноз позвоночного канала на уровне С1–С2, протрузии дисков С2–С7, миелокомпрессия, тетрапарез. Учитывая большой объем воспалительной грануляционной ткани в предоперационном периоде, был назначен метилпреднизолон 1000 мг парентерально № 2. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния больной и тяжестью соматоневрологического статуса было принято решение об оперативном вмешательстве по витальным показаниям, несмотря на ее пожилой возраст. В связи с высоким операционным риском проведение второго этапа нейрохирургического вмешательства расценено как нецелесообразное.



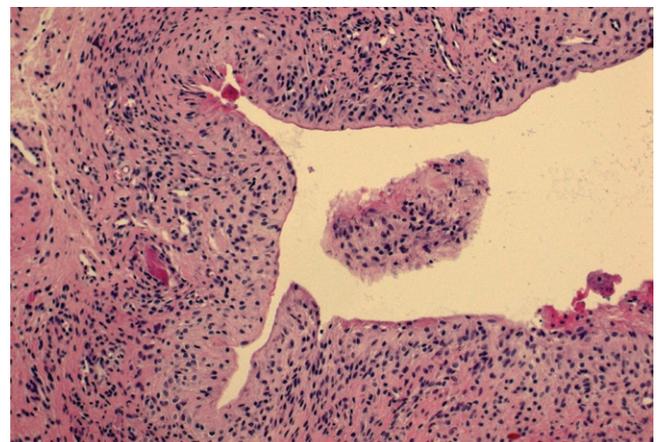
**Рис. 6.** Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника (атлантаксиальный подвывих и формирование спинального стеноза), сагиттальный срез, T1-взвешенное изображение: а – парамедианный срез; б – срединный срез; в – срединный срез (схематическое изображение); 1 – линия Чемберлена; 2 – ревматоидный паннус (желтая стрелка); 3 – область компрессии спинного мозга (белая стрелка); 4 – дегенеративно измененные межпозвоночные диски; 5 – компрессионная деформация С5 (оранжевая стрелка); 6 – эрозии вентральных частей замыкательных пластин С5–С7 (голубая стрелка)

06.05.2022 была проведена трансоральная резекция передней дуги атланта, резекция зубовидного отростка, микрохирургическое удаление ревматоидного паннуса с уровня переднего края затылочного отверстия по среднюю треть тела С2. В ходе хирургического вмешательства были обнаружены ткани ревматоидного паннуса, образующие плотноэластический конгломерат, расположенный от переднего края большого затылочного отверстия до основания зубовидного отростка. Ткани плотно-эластичной резиново-подобной консистенции занимают все вентральное пространство от латеральных масс С1 до задней трети поперечника позвоночного канала. Ткани включают остатки связочного аппарата и интимно сращены с поверхностью твердой мозговой оболочки. Ткани фрагментарно резецированы и тотально удалены объемом 4 см<sup>3</sup>. Дуральный мешок расправился, определяется четкая передаточная пульсация. Отмечается гипермобильность между С1 и С2. Ввиду тяжелого состояния больной от фиксирующего этапа операции было решено воздержаться. Заключение: ревматоидный паннус на уровне С1 и зубовидного отростка С2 со сдавлением каудальных отделов ствола головного мозга. Компрессионная медулло-миелопатия.

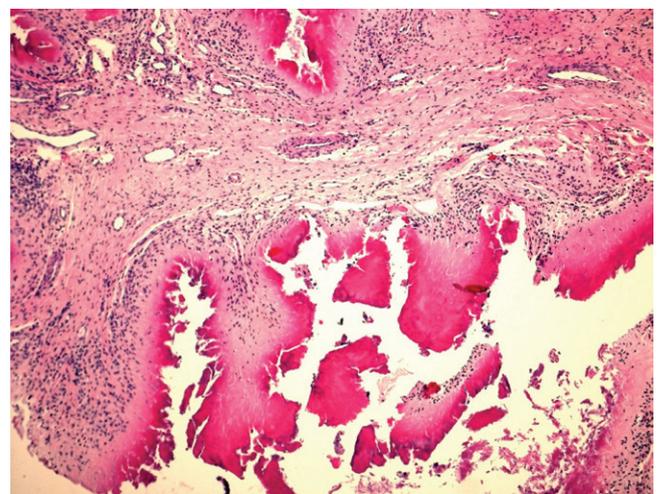
В ходе операции был взят биоматериал атлантаксиального сустава для гистологического исследования, в ходе которого выявлены структурные изменения, соответствующие ревматоидному синовиту и представленные утолщением синовиальной оболочки сустава с диффузной, умеренно выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками при наличии небольшого количества фибриноида на поверхности (рис. 7)

Синовиальная оболочка неровная с множественными разрастаниями грануляционной ткани разной степени зрелости и признаками продуктивного васкулита. Псевдопапиллярные образования полости сустава образованы рыхлой соединительной тканью с фокусами очаговой преимущественно лимфоидноклеточной инфильтрации, поверхностные отделы которой представлены фибриноидом. Комплекс выявленных структурных изменений соответствует ревматоидному паннусу (рис. 8, 9).

Материал атлантаксиального сустава также включает фрагменты видоизмененной костной ткани. Кост-

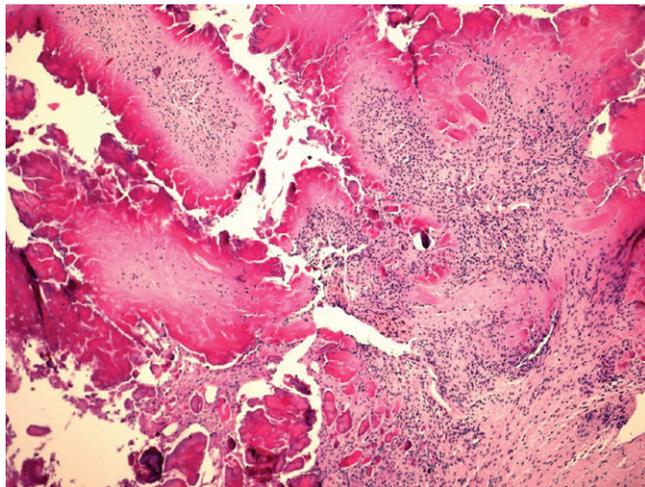
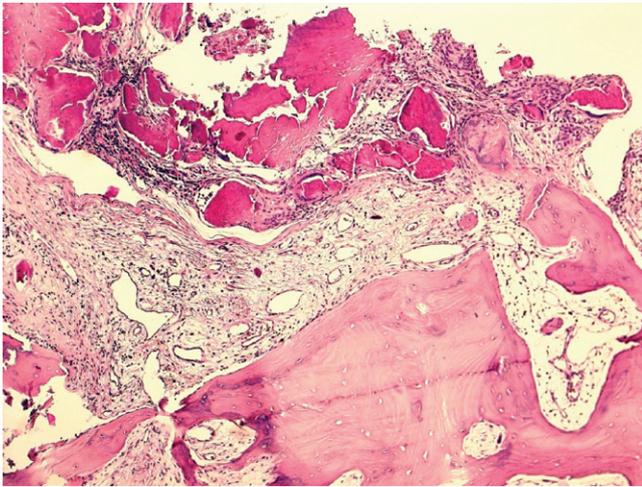


**Рис. 7.** Ревматоидный синовит. Окраска гематоксилином и эозином (ув. ×200)



**Рис. 8.** Ревматоидный паннус. Окраска гематоксилином и эозином (ув. ×100)

ные балки неравномерной толщины, расположены хаотично, имеют признаки дегенеративных и деструктивных изменений. Межбалочное пространство заполнено рыхлой соединительной тканью умеренно выраженной

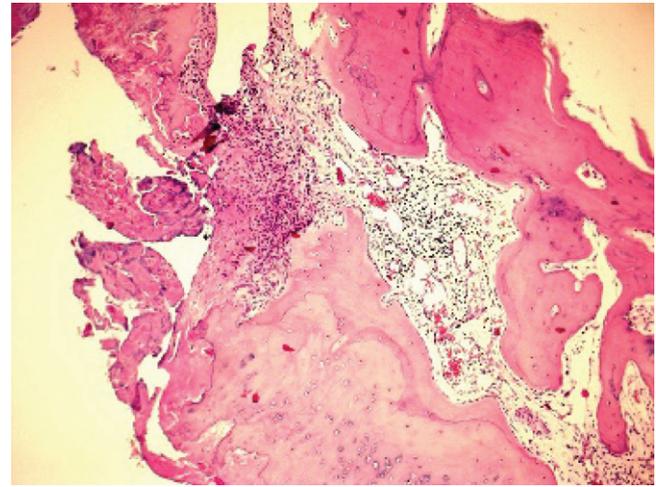


**Рис. 9.** Резецированный зубовидный отросток и фрагменты резецированного ревматоидного паннуса. Окраска гематоксилином и эозином (ув.  $\times 100$ )

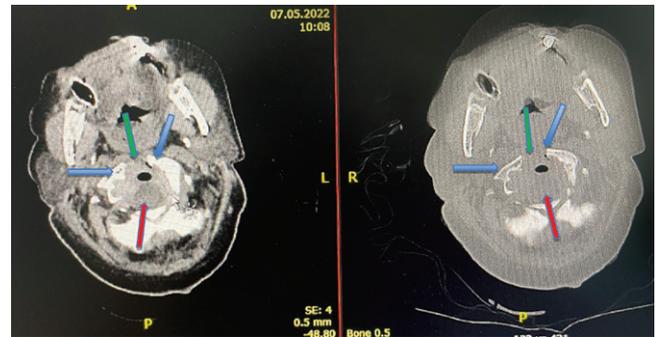
лимфо-плазмочитарной инфильтрацией и очаговым пролиферативным воспалением с фокусами гигантских многоядерных макрофагов типа «инородных тел», что соответствует остеофиту (рис. 10).

При послеоперационной КТ признаков листеза тел позвонков, данных, свидетельствующих о наличии компрессии позвоночного канала, не выявлено (рис. 11). Пациентка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии с 06.05.2022, проводилось введение наркотических анальгетиков. В течение последующих двух суток состояние ухудшилось в связи с присоединением инфекции нижних дыхательных путей (двусторонняя полисегментарная пневмония). 08.05.2022 была выполнена срединная трахеостомия. По данным микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа 19.05.2022 пневмония была вызвана панрезистентной *K. pneumoniae*, назначались имипенем + циластатин 2 фл. в/в 4 р./сут., тигециклин 50 мг в/в 2 р./сут., ванкомицин 500 мг внутрь 4 р./сут., однако в общем анализе крови с 19 по 21 мая нарастали лейкоцитоз ( $17 - 12 - 20 \times 10^9/\text{л}$ ) и уровень СРБ ( $29 - 108 - 166 \text{ мг/л}$ ). 26.05.2022 пациентка скончалась от сепсиса и полиорганной недостаточности.

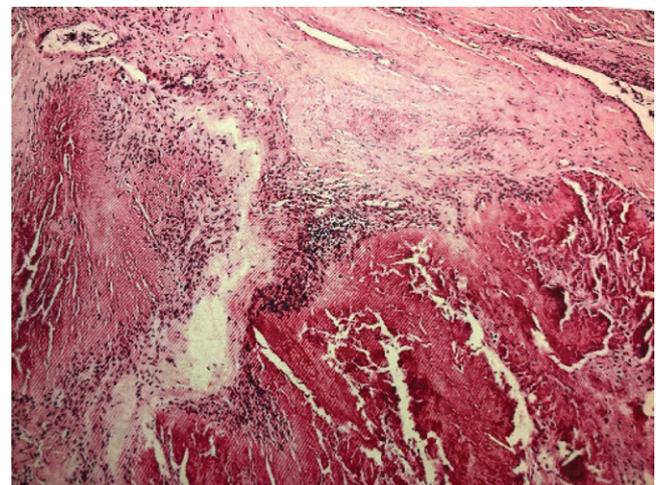
По данным патологоанатомического исследования в области локтевых суставов определяются ревматоидные



**Рис. 10.** Остеофит атлантаксиального сустава. Окраска гематоксилином и эозином (ув.  $\times 100$ )



**Рис. 11.** Контрольные компьютерные томограммы после удаления патологических тканей, аксиальные срезы на уровне С1: синие стрелки – С1 с резецированной передней дугой; красные стрелки – каудальные отделы ствола мозга (полная декомпрессия); зеленые стрелки – область резецированной передней дуги атланта, зубовидного отростка и паннуса



**Рис. 12.** Ревматоидный узелок в области локтевого сустава. Окраска гематоксилином и эозином (ув.  $\times 200$ )

узелки, представленные фибриноидными изменениями коллагеновых волокон с формированием глыбчатых масс фибриноида и перифокальными, веерообразно расположенными клетками продуктивного воспаления (рис. 12).

Обсуждение

В соответствии с систематическим обзором 2023 г., в который было включено 1878 пациентов с РА, частота атлантоаксиального подвывиха составила 16,4–95,7%, субаксиальных изменений – 10–43,6%. У 660 из 1878 пациентов была выполнена МРТ, которая позволила выявить панныс в 13,33–85,36% случаев, компрессию спинного мозга – в 0–13% случаев [15].

Шейная миелопатия является редким, но тяжелым осложнением РА. Так, 10–15 лет назад средняя шестимесячная выживаемость больных с шейной миелопатией составляла всего 50% [16]. На сегодняшний день прогноз в отношении таких больных не менее тяжелый: при среднем периоде наблюдения 8,5±5,7 года из 532 оперированных и неоперированных больных с РА, по данным норвежских авторов, погиб 281 (53%) [16]. При этом даже после операции улучшение наступает лишь у 38% пациентов.

C.S. Ranawat и соавт. [17] в 1979 г. разработали классификацию неврологической симптоматики, связанной с поражением ШОП у больных РА, определяющую маршрутизацию пациентов в соответствии со степенью тяжести неврологического дефицита (табл.) 10-летняя выживаемость, определявшаяся по методу Каплана – Мейера у 509 пациентов для I класса составила 75%, для II класса – у 65%, для IIIA класса – у 50%, для IIIB класса – 30%.

**Таблица.** Классификация неврологической симптоматики поражения шейного отдела позвоночника при ревматоидном артрите по C.S. Ranawat и соавт. [17]

<b>Класс I</b>	Боль без неврологических симптомов. Пациент амбулаторный
<b>Класс II</b>	Субъективное ощущение слабости, гиперрефлексия, дизестезия. Пациент амбулаторный
<b>Класс IIIA</b>	Объективные признаки слабости и поражения проекционных путей. Пациент амбулаторный
<b>Класс IIIB</b>	Объективные признаки слабости и поражения проекционных путей. Пациент не амбулаторный

Неврологический статус пациентки К. соответствовал IIIA классу по C.S. Ranawat и соавт., т. е. был прогностически неблагоприятным. К сожалению, у больных РА проведение полного неврологического осмотра часто невозможно ввиду поражения большого количества суставов, что значительно усложняет диагностику. Недооценка тяжести неврологических симптомов имела место и на амбулаторном этапе, и при первом обращении пациентки в приемное отделение городского стационара.

Появление головной боли достаточно характерно для поражения ШОП при РА и может быть обусловлено как раздражением мозговых оболочек, разрастающейся грануляционной тканью на зубовидном отростке, так и костной деструкцией зуба и вовлечением нервных корешков [6]. Кроме того, значимый вклад в формирование цервикокраниалгии вносит атлантоаксиальная нестабильность из-за анатомической уязвимости многочисленных синовиальных и апофизарных суставов к динамическим нагрузкам. У этих пациентов воспалительная пролиферация синовиальной оболочки приводит к ухудшению состояния связок и сухожилий, энтезитах и эрозиям костных элементов позвоночника, тем самым увеличивая амплитуду скользящих движений между атлантом и С2. Кроме того, манифестация неврологических проявлений и усугубление течения болезни зачастую связаны

с минимальными травмами ШОП, что не исключено в данном клиническом случае, учитывая факт падения.

Возникновение тетрапареза свидетельствовало о неврологическом дефиците и вероятной миелокомпрессии на проксимальном уровне. Наличие такой симптоматики у пациентов с РА требует раннего применения визуализирующих методов исследования.

Анализ КТ и МРТ ШОП у пациентов с РА должен включать не только стандартный алгоритм, но и оценку признаков базилярной импрессии – сдавления базилярной части головного мозга, уменьшения большого затылочного отверстия: т. е. оценку высоты зубовидного отростка второго шейного позвонка на уровне затылочного отверстия. Для этого применяется так называемая линия Чемберлена или МакГрегора<sup>1</sup>, значительное превышение над которой вершины зубовидного отростка свидетельствует о потенциальном жизнеугрожающем состоянии [1]. Половина пациентов с базилярной импрессией бессимптомны, у других появляется тенденция наклона головы вперед с укорочением шеи или, наоборот, к запрокидыванию назад, кривошее, ограничению движений шеи и постоянной боли в шее и затылке. В описываемом клиническом примере симптомы компрессии ствола (дисфагия, нистагм, вегетативные нарушения) отсутствовали. В нескольких исследованиях было установлено, что выраженные изменения с деструкцией тел позвонков, их подвывихами, угрозой развития или развитием шейной миелопатии вследствие компрессии спинного мозга могут быть предупреждены успешной базисной терапией [5, 9].

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует неблагоприятное течение РА, который не был диагностирован на амбулаторном этапе и по поводу которого не назначалась адекватная терапия, что привело к формированию эрозивно-деструктивного процесса не только в периферических суставах, но и в ШОП. Поражение тел позвонков С1–С2 манифестировало на поздней стадии артрита и сопровождалось атлантоаксиальным подвывихом, деструкцией зубовидного отростка с замещением его паннусом большого размера, компрессией проксимальных сегментов спинного мозга и развитием тяжелого неврологического дефицита. Кроме того, имел место компрессионный перелом С5, что может указывать на вторичный остеопороз на фоне неконтролируемой высокой активности РА в сочетании с постменопаузальным остеопорозом. Обращает на себя внимание длительный бессимптомный период поражения ШОП и развитие тетрапареза менее чем за 1 месяц, что давало шанс на восстановление неврологического статуса после оперативного вмешательства. Говоря об «уроках» данного случая, важно отметить, что РА не был диагностирован на амбулаторном этапе за несколько лет до появления неврологической симптоматики, результатом чего явилось отсутствие базисной терапии, необходимой для достижения ремиссии РА; была недооценена тяжесть неврологических симптомов как на амбулаторном этапе, так и при первом обращении пациентки в городской стационар, а нейрохирургическая операция была

<sup>1</sup> Линия Чемберлена – основной показатель высоты зубовидного отростка, соединяет заднюю оконечность твердого неба и выступ на заднем крае затылочной кости (opistion). В норме верхушка зуба не должна быть выше линии более чем на 1–3,6 мм, при патологических изменениях этот размер достигает 6,6 мм. Линия МакГрегора соединяет заднюю оконечность твердого неба и задний край большого затылочного отверстия.

выполнена только через 5 месяцев с момента появления неврологических симптомов.

### Выводы

Высокая активность РА, вероятно, является основным фактором риска нестабильности в ШОП. Атлантоаксиальный подвывих — наиболее частая ее форма при РА. У пациентов с РА в связи с риском поражения ШОП рекомендуется проведение тщательного осмотра со стороны и ревматолога, и невролога, и нейрохирурга. Важно регулярное динамическое проведение рентгенологического контроля ШОП с оценкой изображений врачами клинических специальностей наряду с врачами лучевой диагностики [18]. Традиционные базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты

предотвращают развитие *de novo* нестабильности в ШОП, но не позволяют избежать прогрессирования уже имеющейся нестабильности и развития шейной миелопатии, которая требует инвазивного вмешательства, связанного с высоким риском для больного [15].

### 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

- Ferrante A, Ciccio F, Giammalva GR, Iacopino DG, Visocchi M, Macaluso F, et al. The craniovertebral junction in rheumatoid arthritis: State of the art. *Acta Neurochir Suppl.* 2019;125:79-86. doi: 10.1007/978-3-319-62515-7\_12
- Ding Q, Hu W, Wang R, Yang Q, Zhu M, Li M, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: Implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32-39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32-39 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
- Joaquim AF, Ghizoni E, Tedeschi H, Appenzeller S, Riew KD. Radiological evaluation of cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. *Neurosurg Focus.* 2015;38(4):E4. doi: 10.3171/2015.1.FOCUS14664
- Kotecki M, Gasik R, Głuszek P, Sudoł-Szopińska I. Radiological evaluation of cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: A cross-sectional retrospective study. *J Clin Med.* 2021;10(19):4587. doi: 10.3390/jcm10194587
- Сатыбалдыев АМ, Каратеев ДЕ, Смирнов АВ, Оскилко ТГ. Поражение шейного отдела позвоночника при ревматоидном артрите. Описание двух случаев. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(6):70-74. [Satybalдыеv AM, Karateev DE, Smirnov AV, Oskilko TG. Injuries of the cervical spine: Description of two cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(6):70-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-524
- Wolfs JF, Kloppenburg M, Fehlings MG, van Tulder MW, Boers M, Peul WC. Neurologic outcome of surgical and conservative treatment of rheumatoid cervical spine subluxation: A systematic review. *Arthritis Rheum.* 2009;61(12):1743-1752. doi: 10.1002/art.25011
- Castro S, Verstraete K, Mielants H, Vanderstraeten G, de Reuck J, Veys EM. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: A clinical, neurological and radiological evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(4):369-374.
- Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, Gelb DE, Anderson PA, Frank L, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Spine J.* 2004;4(3):329-334. doi: 10.1016/j.spinee.2003.10.006
- Boden SD, Dodge LD, Bohlman HH, Rehtine GR. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. A long-term analysis with predictors of paralysis and recovery. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(9):1282-1297. doi: 10.2106/00004623-199309000-00004
- Синяченко ОВ, Селезнева СВ, Перепад АВ, Егудина ЕД, Сокрут ОП, Гейко ИА. Поражение позвоночника при ревматоидном артрите. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2016;1(21):40-44. [Syniachenko OV, Selezniova SV, Perepada HV, Yehudina YeD, Sokrut OP, Geiko IA. Lesion of the spine in rheumatoid arthritis. *Pain. Joints. Spine.* 2016;1(21):40-44 (In Russ.)].
- Полищук НЕ, Корж НА, Фищенко ВЯ (сост.). Повреждения позвоночника и спинного мозга. Киев:КНИГА плюс;2001. [Polishchuk NE, Korzh NA, Fishchenko VYa (comp.). Damage to the spine and spinal cord. Kyiv:KNIGA plus;2001 (In Russ.)].
- Wasserman BR, Moskovich R, Razi AE. Rheumatoid arthritis of the cervical spine — Clinical considerations. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(2):136-148.
- Oostveen JC, van de Laar MA, Geelen JA, de Graaff R. Successful conservative treatment of rheumatoid subaxial subluxation resulting in improvement of myelopathy, reduction of subluxation, and stabilisation of the cervical spine. A report of two cases. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(2):126-129. doi: 10.1136/ard.58.2.126
- Siempis T, Tsakiris C, Anastasia Z, Alexiou GA, Voulgaris S, Argyropoulou MI. Radiological assessment and surgical management of cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2023;43(2):195-208. doi: 10.1007/s00296-022-05239-5
- Paus AC, Steen H, Roislien J, Mowinckel P, Teigland J. High mortality rate in rheumatoid arthritis with subluxation of the cervical spine: A cohort study of operated and nonoperated patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(21):2278-2283. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817f1a17
- Ranawat CS, O'Leary P, Pellicci P, Tsairis P, Marchisello P, Dorr L. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61(7):1003-1010.
- Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis — A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2014;13(12):1195-202. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.014

Шмидт Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>  
 Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
 Новикова А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>  
 Некрасов М.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6643-5795>  
 Беликова Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3264-700X>  
 Раक्षा А.П. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7897-5179>  
 Бабенков В.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3858-754X>  
 Арутюнян Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4704-374X>  
 Мазра М.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8064-2406>



## К 80-летию академика РАН Вадима Ивановича Мазурова

В феврале 2025 года исполняется 80 лет главному научному консультанту, заведующему кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, директору Научно-исследовательского института ревматологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Вадиму Ивановичу Мазурову.

Выпускник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова В.И. Мазуров за 25 лет службы в стенах alma mater прошел путь от адъюнкта до начальника кафедры факультетской терапии, защитил кандидатскую и докторскую диссертации, стал профессором. Возглавив кафедру факультетской терапии в 1986 году, Вадим Иванович сосредоточил работу коллектива на проблемах онкогематологии, нефрологии, иммунологии и ревматологии, при этом последняя заняла особое место в его научной и клинической деятельности. По его инициативе в академии были созданы специализированные отделения онкогематологии с палатами интенсивной гематологической помощи и трансплантации костного мозга, ревматологии и нефрологии. Под его руководством впервые в вооруженных силах стали проводиться аутологичные трансплантации костного мозга больным гемобластозами и были обоснованы подходы к трансплантации стволовых гемопоэтических клеток пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани. Благодаря его настойчивости в клиническую практику ревматологического отделения для лечения ревматоидного артрита и системной красной волчанки стали широко внедряться методы экстракорпоральной детоксикации (плазма- и цитаферез) и повторные курсы пульс-терапии двумя цитостатическими препаратами и метилпреднизолоном. Одним из знаковых достижений В.И. Мазурова было создание на кафедре терапевтического профиля собственной лаборатории морфологической диагностики, что позволило не только поднять на более высокий уровень клиническую работу возглавляемого им коллектива, но и повысить качество учебного процесса для курсантов и слушателей факультетов подготовки и усовершенствования врачей, включив в курс терапии раздел с изучением морфологических биоптатов костного мозга, печени, почек, кожи и мышц. Курсанты и слушатели академии особо отмечали лекционные курсы по внутренним болезням, которые блестяще представлял Вадим Иванович. Итогом работы профессора В.И. Мазурова явилось присвоение ему в 1994 году звания Заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

После увольнения из вооруженных сил В.И. Мазуров связал свою трудовую и научную деятельность с Санкт-Петербургской медицинской академией последиplomного образования (СПбМАПО), где в 1995 году был избран на должность заведующего кафедрой терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда (ныне — кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова), которой руководит до настоящего времени. С 1997 по 2000 год Вадим Иванович занимал должность проректора по научной работе СПбМАПО, с 2000 по 2015 год был проректором по клинической работе СПбМАПО и СЗГМУ им. И.И. Мечникова, с 2015 по 2018 год — президентом СЗГМУ им. И.И. Мечникова, с 2018 года по настоящее время Вадим Иванович — главный научный консультант СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

В.И. Мазуров является широко известным и уважаемым в нашей стране и за рубежом ученым-клиницистом, внесшим огромный вклад в развитие отечественной ревматологии. Профессор В.И. Мазуров в 2011 году был избран академиком РАН, а в 2013 году удостоен звания академика РАН. Научные интересы В.И. Мазурова направлены на изучение иммунопатологических процессов при ревматических заболеваниях и коморбидных состояниях, разработку методов диагностики, лечения и профилактики иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Он представил оригинальную концепцию нарушения цитокиновой регуляции при ревматических и лимфопролиферативных заболеваниях, показав определенные патогенетические механизмы иммунного воспаления, связанные с дисрегуляцией провоспалительных цитокинов. Им была доказана диагностическая значимость ряда аутоантител, хемокинов и их рецепторов на ранних стадиях ревматоидного артрита, установлены клинико-иммунологические взаимосвязи и особенности поражения различных органов и систем при системных некротизирующих васкулитах, изучены механизмы действия биологической терапии на цитокиновую регуляцию при аутоиммунных заболеваниях. Для оценки прогрессирования остеодеструкции была определена роль различных методов визуализации суставов, артроскопии с биопсией и гистологическим исследованием синовиальной оболочки и хряща.

Наряду с этим не остались без его внимания проблемы коморбидности при ревматических заболеваниях. Под руководством профессора В.И. Мазурова были изучены особенности течения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и миокардитов при системных аутоиммунных заболеваниях, оценены морфофункциональные

нарушения при поражении почек, легких, печени, желудочно-кишечного тракта и разработаны подходы к трансплантации костного мозга.

Академик РАН В.И. Мазуров — создатель научной школы, подготовивший 17 докторов и 53 кандидата медицинских наук, автор более 800 научных работ, в том числе 26 монографий, 4 учебников, 8 руководств, двух десятков книг и научных изобретений, имеющих правовую охрану. Среди его трудов особо выделяются книги «Клиническая ревматология: руководство для практических врачей» (2001, 2005, 2021), «Эритремия и вторичные эритроцитозы» (2001), «Поражение легких при диффузных болезнях соединительной ткани» (2002), «Острая ревматическая лихорадка» (2005), «Лечение и профилактика болезней суставов» (2006), «Гематология: руководство для врачей» (2008), «Болезни суставов» (2008), «Подагра» (2009), «Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей» (2011), «Реактивные артриты, ассоциированные с хламидией» (2012), «Ревматология. Фармакотерапия без ошибок» (2017), «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах. Польский институт доказательной медицины» (2018), «Общая врачебная практика. Национальное руководство: в 2 томах» (2020) и «Руководство для врачей» (2021).

В.И. Мазуров — главный редактор журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова», член редакционных советов журналов «Медицинский академический журнал», «Научно-практическая ревматология», «Клиническая иммунология», «Скорая медицинская помощь» и др.

Вадим Иванович обладает незаурядными организаторскими способностями. В 2004 году по его инициативе на базе Северо-Западного медицинского центра (ныне — филиал Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова) был создан ревматологический центр, а в 2005 г. в СЗГМУ (ныне — СЗГМУ им. И.И. Мечникова и Клиническая ревматологическая больница № 25) он организовал городской центр антицитокиновой терапии. При его непосредственном участии в СЗГМУ им. И.И. Мечникова в 2012 году был открыт центр по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, а в 2019 году — Научно-исследовательский институт ревматологии, директором которого он является в настоящее время. В 2000 году В.И. Мазуров стал инициатором проведения в Санкт-Петербурге ежегодных конференций ревматологов Северо-Западного федерального округа, в течение многих лет является председателем и сопредседателем оргкомитетов целого ряда крупных терапевтических и ревматологических конгрессов.

На протяжении многих лет В.И. Мазуров занимается вопросами организации оказания специализированной медицинской помощи терапевтическим больным. С 1995 по 2009 год он возглавлял ревматологическую службу Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, с 2009 по 2017 год был главным терапевтом-пульмонологом Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, с 2017 года вернулся к обязанностям главного ревматолога Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, которые выполняет по настоящее время. Под руководством В.И. Мазурова созданы регистры больных социально значимыми ревматическими заболеваниями: подагрический артрит/гиперурикемия, спондилоартриты, генно-инженерная биологическая и таргетная терапия ревматических заболеваний, COVID-19 и ревматические заболевания.

В.И. Мазуров является членом диссертационных советов СЗГМУ им. И.И. Мечникова и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Почетным доктором Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (с 2015 г.), Почетным доктором СЗГМУ им. И.И. Мечникова (с 2016 г.), Почетным доктором Петрозаводского государственного университета (с 2020 г.), Почетным профессором Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова (с 2021 г.), членом совета старейшин (с 2020 г.) и членом президиума Российского научного медицинского общества терапевтов, членом правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина и первым вице-президентом Ассоциации ревматологов России.

За выдающиеся достижения в развитии медицинской науки в 2014 году Правительством Санкт-Петербурга Вадиму Ивановичу Мазурову была вручена Премия им. И.П. Павлова. Он награжден Орденом Почета, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством II степени», золотой медалью имени С.П. Боткина и медалью В.А. Шервинского.

Вадим Иванович Мазуров — человек широкой души и обаяния, имеющий непререкаемый авторитет среди медицинской общественности Санкт-Петербурга и России. Свое 80-летие он встречает полным сил и энергии, в активной творческой деятельности.

Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», коллектив ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и редакция журнала «Научно-практическая ревматология» сердечно поздравляют Вадима Ивановича Мазурова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых научных достижений и творческих успехов!

## План мероприятий Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» на 2025 год

Мероприятие	Место проведения	Ориентировочная дата
XIII Нестеровские чтения	Москва	21–22 марта
Салиховские чтения	Казань	4 апреля
Профессорский форум	Москва (онлайн)	17–18 апреля
IX Съезд ревматологов России	Москва	3–5 июля
XI Форум ревматологов ДВФО	Хабаровск	11–12 сентября
VI Форум ревматологов СФО	Новосибирск	26–27 сентября
VIII Енисейский форум ревматологов	Красноярск	3–4 октября
Дни ревматологии в Санкт-Петербурге	Санкт-Петербург	16–17 октября
IV Форум ревматологов Приволжского федерального округа	Самара	24–25 октября
III Уральский ревматологический форум	Екатеринбург	14–15 ноября
Общероссийская конференция «Насоновские чтения»	Москва	декабрь

## План мероприятий на 2025 год ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой на 2025 год

Даты проведения	Мероприятие	Место проведения
5–6 февраля	Ежегодная школа «Педиатрическая ревматология»	г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, конференц-зал
20–22 марта	XXIV Всероссийская школа ревматологов имени академика В.А. Насоновой	г. Москва, ул. Русаковская, д. 24, отель «Holiday Inn» Сокольники,
6–7/20–21 июня	II Школа молодых ученых	Место проведения уточняется
18–19 сентября	IV Российская конференция «ревмореабилитация в XXI веке»	г. Москва, ул. Русаковская, д. 24, отель «Holiday Inn» Сокольники,
20–22 ноября	Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой	г. Москва, ул. Русаковская, д. 24, отель «Holiday Inn» Сокольники,



ПРОДОЛЖЕНИЕ  
СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
У ПАЦИЕНТОВ С РА<sup>1</sup>**

**69%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

**52%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ  
(DAS28-CPB) К 24-Й НЕДЕЛЕ

**55%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
РЕМИССИИ (DAS 28-CPB)  
ЧЕРЕЗ ГОД ТЕРАПИИ

**ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРЕХОДА  
НА БОЛЕЕ РЕДКОЕ ВВЕДЕНИЕ  
(1 РАЗ В 2 НЕДЕЛИ) У ПАЦИЕНТОВ  
ДОСТИГШИХ РЕМИССИИ РА<sup>2</sup>.**

Шприц с готовым раствором —  
не требует подготовки перед  
введением<sup>2</sup>

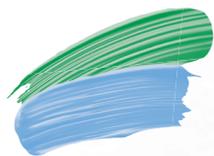
Полный цикл производства  
в РФ — отсутствие зависимости  
от импорта<sup>2</sup>

Благоприятный профиль  
безопасности для терапии  
пациентов с РА<sup>1</sup>

1. Мазуров В.И., и др.. Современная ревматология.  
2021;15(4):13-23.

<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

2. Согласно инструкции по медицинскому применению  
препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-006244  
от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных  
средств <https://grls.rosminzdrav.ru>



# 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>1,3,4</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 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., Рапекки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигнала через гликопротеин 130)

<sup>4</sup> 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)

**Международное непатентованное название (МНН):** олокизумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

**Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные.

**Показания к применению:**

терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (ИФНО), патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; 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; у сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, приём иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов, контактировавших с больными туберкулезом. Перед применением препарата Артлегия у таких пациентов следует оценить соотношение риска и пользы применения препарата; у пациентов с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника; у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью.

**Побочное действие:** нежелательные реакции, отмечавшиеся при терапии олокизумабом: очень часто: повышение активности АЛТ; часто: латентный туберкулез, фарингит, конъюнктивит, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; повышение содержания липидов в крови; гипертензия; 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 лёгких; гастрит; миозит; почечная колика; маточное кровотечение.

**Срок годности:** 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению лекарственного препарата АРТЛЕГИА.

**По вопросам, связанным с развитием нежелательных явлений и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»:** тел.: +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506; факс: +7 (495) 956-79-38; e-mail: [safety@rpharm.ru](mailto:safety@rpharm.ru).

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** АО «Р-Фарм», 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:** АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20.

ПРОМКО-091224002  
01.10.2024  
РЕКЛАМА  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ,  
РАСПРОСТРАНЕНИЯ НА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЯХ. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
И НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЕЕ



**Р-ФАРМ**  
Иновационные  
технологии  
здоровья