

2025 63 (2)

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



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



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ





Классика в лечении подагры^{1,2}. Одобен врачами, проверен поколениями^{1,2}.

Колхицин Лирка рекомендован Европейской Лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Ассоциацией ревматологов России (АРР) в качестве препарата 1-й линии^{1,2,3}:

- для лечения острого приступа с контролем дозировки (1 мг с риском)^{1,2}
- для профилактики приступов подагры в дозе 0,5 мг в стуки в течение 3 мес.^{1,2}
- комплаентный курсовой прием для пациента в пересчёт на месяц

1. Richette, M Doherty, E Pascual, V Barskova et al 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout Ann Rheum Dis 2017;76:29–42.

2. Клинические рекомендации. Подагра. Ассоциация ревматологов России (АРР). Москва, 2018.- 49 с.

3. С.А. Владимиров, М.С. Елисеев Лечение хронической подагры: выбор противовоспалительной терапии. – Москва, 2015 3 (88) май 2015 г. / Том 2 с 114-118

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2025;
63(2)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

O.A. Nikitinskaya — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Иностранные члены редколлегии:

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

EDITORIAL BOARD:

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

Foreign members of the Editorial Board:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Р.М. Балабанова, Москва, Россия

Е.А. Галушко, Москва, Россия

Л.Н. Денисов, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

Н.А. Шостак, Москва, Россия

Ш. Эрдес, Москва, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

R. M. Balabanova, Moscow, Russia

E.A. Galushko, Moscow, Russia

L. N. Denisov, Moscow, Russia

A. I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I. A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

N. I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

G. V. Lukina, Moscow, Russia

K.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E. N. Otteva, Khabarovsk, Russia

A. P. Rebrov, Saratov, Russia

V. N. Sorotskaya, Tula, Russia

N. M. Chernykh, Voronezh, Russia

N. P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

N. A. Shostak, Moscow, Russia

Sh. Erdes, Moscow, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

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

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

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

Научно-практическая ревматология,
2025;63(2):115–212
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «МедиАр ПРЕСС»
Тел.: (915) 248-54-35
Отпечатано в типографии
«Печатный комбинат»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 29.04.2025
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

Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет	119
<i>Е.Л. Насонов, Л.П. Ананьева, А.С. Белевский</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рекомендации по лечению аксиального спондилоартрита: анализ обновленных клинических рекомендаций ASAS/EULAR 2022 года	129
<i>Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Цитологическая таксономия хронической боли при ревматоидном артрите	138
<i>А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук</i>	

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Увеит при спондилоартрите: современные возможности противовоспалительной терапии.	146
<i>А.А. Годзенко, Н.Л. Шеремет, Е.Л. Насонов</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность дивозилама у пациентов с системной склеродермией: результаты 48 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS.	158
<i>Л.П. Ананьева, М.Н. Старовойтова, И.З. Гайдукова, Г.В. Лукина, Е.В. Зонова, Л.В. Елисеева, Г.Ф. Фатхуллина, Д.И. Абдулганиева, Д.Г. Кречикова, Т.В. Кропотина, О.Б. Несмеянова, И.Б. Виноградова, Е.С. Жугрова, Л.В. Иванова, Н.Е. Никуленкова, О.Р. Зиганшин, Т.В. Плаксина, М.В. Злобин, Ю.Ю. Грабовецкая, Н.Ф. Сорока, О.Б. Ершова, Т.В. Поварова, О.Н. Аношенкова, А.А. Луцкий, А.В. Зинкина-Орихан, Ю.Н. Линькова, Е.А. Фокина, А.А. Порозова, П.С. Пухтинская, А.В. Еремеева</i>	
Клиническое значение антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (nNMDAR) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом	168
<i>Т.А. Лисицына, А.Б. Борисова, Т.М. Решетняк, Д.Ю. Вельтищев, М.Е. Диатроптов, А.С. Авдеева, К.С. Нурбаева, А.А. Абрамкин, Е.Л. Насонов</i>	
Воспалительный ответ культивируемых макрофагов пациентов с нелеченной системной склеродермией.	176
<i>Е.В. Герасимова, А.И. Богатырева, Т.В. Кириченко, Т.В. Попкова, Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, Ю.В. Маркина, А.М. Маркин, А.Н. Орехов</i>	
Уровень растворимого рецептора интерлейкина 33 sST2 и субклиническая дисфункция миокарда у больных системной красной волчанкой	183
<i>Р.А. Каратеев, Т.В. Попкова, И.Г. Кириллова, Ю.Н. Горбунова, М.Е. Диатроптов</i>	
Анализ фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма диагностики	190
<i>Д.И. Валева, Р.И. Хусаинова, Л.Н. Хусаинова, М.М. Хафизов, А.В. Тюрин</i>	
Эффективность и безопасность длительного приема различных доз колхицина у пациентов с подагрой	197
<i>М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, О.В. Желябина, Я.И. Кузьмина, Е.В. Панина, Е.Л. Насонов</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Роль физической травмы в развитии фибромиалгии и методы физической и реабилитационной медицины в ее лечении	202
<i>А.В. Сантимов</i>	

ЮБИЛЕЙ

Поздравление с юбилеем профессора Татьяны Магомедалиевны Решетняк	212
---	-----

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Interstitial lung diseases and autoimmunity 119
Evgeny L. Nasonov, Lidia P. Ananyeva, Andrey S. Belevsky

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Recommendations for the treatment of axial spondyloarthritis: An analysis of the updated ASAS/EULAR 2022
clinical guidelines 129
Shandor F. Erdes, Tatiana V. Dubinina

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Cytological taxonomy of chronic pain in rheumatoid arthritis: A brief descriptive review 138
Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk

REVIEWS AND LECTURES

- Uveitis in spondyloarthritis: current possibilities of anti-inflammatory therapy 146
Alla A. Godzenko, Natalia L. Sheremet, Evgeny L. Nasonov

ORIGINAL RESEARCH

- The efficacy and safety of divozilimab in patient with systemic sclerosis: 48-week results of the randomized double-blind
placebo-controlled phase III clinical study LIBERIUS 158

*Lidia P. Ananyeva, Mayya N. Starovoytova, Inna Z. Gaydukova, Galina V. Lukina, Elena V. Zonova,
Larisa V. Eliseeva, Gulshat F. Fatkhullina, Diana I. Abdulganieva, Diana G. Krechikova, Tatiana V. Kropotina,
Olga B. Nesmeyanova, Irina B. Vinogradova, Elena S. Zhugrova, Larisa V. Ivanova, Natalya E. Nikulenkova,
Oleg R. Ziganshin, Tatiana V. Plaksina, Maksim V. Zlobin, Yulia Yu. Grabovetskaya, Nikolay F. Soroka,
Olga B. Ershova, Tatyana V. Povarova, Olga N. Anoshenkova, Anton A. Lutckii, Arina V. Zinkina-Orikhan,
Yulia N. Linkova, Ekaterina A. Fokina, Anastasiia A. Porozova, Polina S. Pukhtinskaia, Anna V. Ereemeeva*

- Clinical significance of the determination of antibodies to the NR2 subunit of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors
(aNMDAR) in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome 168

*Tatiana A. Lisitsyna, Anastasia B. Borisova, Tatiana M. Reshetnyak, Dmitry Yu. Veltishchev,
Mikhail E. Diatroptov, Anastasia S. Avdeeva, Kamila S. Nurbaeva, Anton A. Abramkin, Evgeny L. Nasonov*

- Inflammatory response of cultured macrophages in treatment-naïve patients with systemic sclerosis 176

*Elena V. Gerasimova, Anastasia I. Bogatyreva, Tatiana V. Kirichenko, Tatiana V. Popkova,
Rushana U. Shayakhmetova, Lidia P. Ananyeva, Yuliya V. Markina, Alexander M. Markin,
Alexander N. Orekhov*

- The level of soluble receptor of 33 sST2 and subclinical myocardial dysfunction in patients with systemic
lupus erythematosus 183

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

- Analysis of phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in adult patients with osteogenesis imperfecta
and development of a diagnostic algorithm 190

Diana I. Valeeva, Rita I. Khusainova, Leonora N. Khusainova, Munavis M. Khafizov, Anton V. Tyurin

- Efficacy and safety of long-term administration of various doses of colchicine in patients with gout 197

*Maxim S. Eliseev, Maria N. Chikina, Olga V. Zhelyabina, Yanina I. Kuzmina, Elena V. Panina,
Evgeny L. Nasonov*

RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- The role of physical trauma in the development of fibromyalgia and methods of physical and rehabilitation medicine
in its treatment 202

Andrei V. Santimov

ANNIVERSARY

- Congratulations on the anniversary of Professor Tatyana Magomedalieva Reshetnyak 212

ПРОДОЛЖЕНИЕ
СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С РА¹**

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 РА².**

Шприц с готовым раствором —
не требует подготовки перед
введением²

Полный цикл производства
в РФ — отсутствие зависимости
от импорта²

Благоприятный профиль
безопасности для терапии
пациентов с РА¹

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>



ИЛ-17 – ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите^{1,2}

Важно помнить:

- ИЛ17 – ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА³⁻⁷
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения⁸
- Своевременное ингибирование ИЛ17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА⁹⁻¹¹

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med* 2012;18:1018-9. 4. van Tok M, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981. 5. Baum R, Gravalles EM. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16. 6. Shaw AT, Gravalles EM. *Semin Cell Dev Biol* 2016;49:2-10. 7. Rahman MS, et al. *Bone Res*. 8. Gottlieb A.B. et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:92-101. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.089>. 9. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J. et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: / annrheumdis-2016-209730 <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018. 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl10). <http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
11250590/GenMed/A4/08.24/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет

Е.Л. Насонов¹, Л.П. Ананьева¹, А.С. Белевский²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²Кафедра пульмонологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 117513, город Москва, ул Островитянова, д. 1 стр. 6

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Department of Pulmonology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, building 6

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

Поступила 19.02.2025
Принята 06.03.2025

Поражение легких относится к числу частых системных проявлений системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ), при которых в патологический процесс вовлекаются все компоненты респираторной системы. Особенно важное место занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), нередко приводящие к развитию прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ). В рамках ИЗЛ, ассоциированных с САРЗ, условно выделяются следующие клинические категории пациентов: ИЗЛ у пациентов с достоверным диагнозом САРЗ; ИЗЛ как первое проявление САРЗ; ИЗЛ или интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками. Клинические фенотипы ИЗЛ при САРЗ (ИЗЛ-САРЗ) варьируют от «бессимптомных» до «быстро прогрессирующих», в разной степени связанных с факторами риска поражения легких, что следует учитывать при проведении целенаправленного клиничко-лабораторного и инструментального скрининга и назначении противовоспалительной и антифиброзной терапии. В практике пульмонологии пациент с ИЗЛ может иметь уже установленное ранее САРЗ, либо этот диагноз может быть заподозрен на основании ряда клинических симптомов, характерных для ревматических заболеваний. Диагностика ИЗЛ, ассоциированных с САРЗ, представляет сложную проблему, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода, основанного на взаимодействии ревматологов, пульмонологов и рентгенологов. Возможности и перспективы фармакотерапии ИЗЛ-САРЗ основаны на рациональном использовании противовоспалительных, иммуномодулирующих и антифиброзных препаратов. Следует акцентировать внимание на следующих основных проблемах, связанных с фармакотерапией ИЗЛ-САРЗ: выделение пациентов с быстро прогрессирующим в отношении легочного фиброза фенотипом заболевания; вклад активности воспаления; эффективность терапии в отношении ведущих «вне-легочных» проявлений САРЗ с одной стороны и токсичности в отношении легких — с другой в рамках реализации концепции «лечение до достижения цели». Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с применением CAR (chimeric antigen receptor) T-клеточной терапии, механизм действия которой связан с элиминацией патогенных аутореактивных В-клеток. Предварительные данные свидетельствуют о ее высокой эффективности в отношении широкого спектра клинических проявлений при САРЗ, в том числе при прогрессировании ИЗЛ у пациентов с системной склеродермией и антисинтетазным синдромом, и являются веским доказательством важной роли аутоиммунных механизмов в патогенезе ИЗЛ.

Ключевые слова: системные аутоиммунные ревматические заболевания, интерстициальные заболевания легких, аутоантитела

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Белевский АС. Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):119–128.

INTERSTITIAL LUNG DISEASES AND AUTOIMMUNITY

Evgeny L. Nasonov, Lidia P. Ananyeva, Andrey S. Belevsky

Lung disease is one of the most common manifestations of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs), involving all parts of the respiratory system in the pathological process. Interstitial lung diseases (ILD) are of great importance and often lead to the development of progressive pulmonary fibrosis (PPF). The following clinical categories of patients are distinguished within ILDs associated with SARDs (ILD-SARDs): ILD in patients with a reliable diagnosis of SARDs; ILD as the first manifestation of SARDs; ILD or interstitial pneumonia with autoimmune features. Clinical phenotypes of ILD-SARDs vary from «asymptomatic» to «rapidly progressing» are related with risk factors for progressive lung damage. These phenotypes should be considered for conducting clinical, laboratory and instrumental screening and prescribing anti-inflammatory or antifibrotic therapy. In the pulmonology practice a patient with ILD may have previously established SARDs, or this diagnosis could be suspected based on a number of clinical symptoms of rheumatic diseases. Problem of ILD-SARDs diagnostic is very complex, which determines a multidisciplinary approach based on the interaction with rheumatologists, pulmonologists and radiologists. The possibilities and perspectives for pharmacotherapy of ILD-SARDs are based on the rational use of anti-inflammatory, immunomodulatory and antifibrotic drugs. The following issues related to pharmacotherapy of ILD-SARDs should be emphasized: identification of patients with a rapidly progressing phenotype of pulmonary fibrosis; the contribution of inflammatory activity; the effectiveness of therapy in relation to the leading «extrapulmonary» manifestations of SARDs and pneumotoxicity within the implementation of the «treat to target» concept. The greatest achievement in the pharmacotherapy of autoimmune diseases is associated with the use of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, which mechanism is associated with the elimination of pathogenic autoreactive B-cells. Preliminary data of CAR T-cell therapy indicate the high efficacy in a wide range of clinical manifestations of SARDs, including the progression of ILD in patients with systemic sclerosis and antisynthetase syndrome, and there are strong evidence of the important role of autoimmune mechanisms in the pathogenesis of ILD.

Key words: systemic autoimmune interstitial lung diseases, autoantibodies

For citation: Nasonov EL, Ananyeva LP, Belevsky AS. Interstitial lung diseases and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):119–128 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-119-128

Аутоиммунитет — патологический процесс, связанный с дефектами иммунологической толерантности к нативным или модифицированным белкам тканей (аутоантигенам), характеризуется преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета, а именно дисрегуляцией Th (T helper) 1-, Th17- и В-клеточного иммунного ответа. Он реализуется с участием системных, паракринных и аутокринных медиаторов, участвующих в иммунорегуляции и воспалении (цитокины, хемокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, металлопротеиназы и др.), посттрансляционных факторов (РНК-связывающие белки, не-кодирующие РНК, включая микроРНК) и сигнальных путей (JAK/STAT, NF- κ B, MAPK, PI3K и др.), регулирующих цитокин-зависимую активацию клеток иммунной системы и проявляется гиперпродукцией аутоантител [1–3]. В основе аутоиммунной патологии лежит комплексное взаимодействие генетически детерминированных и эпигенетических дефектов иммунитета, нарушений (иммуно-) метаболизма иммунных клеток, ведущих к «дисбалансу» регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные («триггерные») факторы внешней среды.

Аутоиммунные заболевания — фенотипически гетерогенные клинико-иммунологические синдромы, характеризующиеся полиморфизмом как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразием вариантов течения, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжестью «коморбидной» патологии [2, 4]. К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [2, 5].

Поражение легких рассматривается как частое системное проявления САРЗ, при которых в патологический процесс вовлекаются все компоненты респираторной системы [6]. Особенно важное место занимают интерстици-

альные заболевания легких (ИЗЛ) [7–10], нередко приводящие к развитию прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ) [11].

В рамках ИЗЛ, ассоциированных с САРЗ, условно выделяются следующие клинические категории пациентов: ИЗЛ у пациентов с достоверным диагнозом САРЗ; ИЗЛ как первое проявление САРЗ; ИЗЛ или интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП).

Необходимо принимать во внимание развитие разнообразных аутоиммунных нарушений у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) [12], саркоидозом [13], хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) [14], при ИЗЛ, развившихся на фоне COVID-19 (coronavirus disease 2019) [15, 16].

Клинические фенотипы ИЗЛ при САРЗ (ИЗЛ-САРЗ) варьируют от «бессимптомных» до «быстро прогрессирующих», в разной степени связанных с факторами риска поражения легких, что следует учитывать при проведении целенаправленного клинико-лабораторного и инструментального скрининга [17, 18] и назначении противовоспалительной и антифиброзной терапии [19]. У пациентов с САРЗ выявляются практически все гистологические «паттерны» интерстициальной пневмонии (ИП) [20], частота и характер которых зависит от типа САРЗ (табл. 1).

В целом частота ИЗЛ-САРЗ существенно варьирует: от 41 до 56% при ССД, ИВМ и смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ); от 11 до 17% при РА и СШ; до 6% при СКВ.

Представляет интерес ИПАП, которая классифицируется как ИЗЛ, ассоциированное с клиническими и серологическими проявлениями САРЗ, не достаточными для постановки диагноза определенного заболевания [23–26], что соответствует ранее сформулированной концепции недифференцированного заболевания соединительной ткани (НЗСТ) [27]. Классификационные критерии ИПАП распределены на три домена — клинический, серологический и морфологический. Диагноз ИПАП основывается на наличии ИП по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и/или хирургической биопсии легкого и результатов клинико-лабораторного обследования, включающего определение аутоантител, характерных для САРЗ.

Таблица 1. Частота и типы интерстициальных заболеваний легких при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях [8, 20–22]

Заболевание	Основные клинические проявления САРЗ	Частота ИЗЛ, %	Преобладающий тип ИЗЛ	Частота ПЛФ, %
Системная склеродермия	Феномен Рейно, кальциноз, утолщение кожи, дигитальные язвы, гастроэзофагальный рефлюкс	22–87	НСИП	20–40
Ревматоидный артрит	Симметричный полиартрит	6–17	ОИП>НСИП	40–60
Системная красная волчанка	Артралгии, alopecia, плеврит, кожная сыпь, нефрит	2–30	НСИП	нд
Синдром Шегрена	Ксеростомия, ксерофтальмия, нейропатия	12–20	НСИП>ЛИП	нд
Идиопатические воспалительные миопатии	Проксимальная мышечная слабость, кожная сыпь (симптом Готтрона), рука «механика»), феномен Рейно	11–68	НСИП>ОП	нд
Смешанное заболевание соединительной ткани	Симптомы, характерные для СКВ, ССД и ИВМ	40–65	НСИП	нд
АНЦА-СВ	Кожная пурпура, отит среднего уха, перфорация носовой перегородки, кровохарканье, множественный мононеврит	7–47%	ОИП>НСИП	Около 20%

Примечание: САРЗ — системные аутоиммунные ревматические заболевания; ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких; ПЛФ — прогрессирующий легочный фиброз; НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; ОИП — обычная интерстициальная пневмония; ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония; АНЦА-СВ — системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

В то же время необходимо принимать во внимание тот факт, что положительные результаты определения аутоантител имеют место на ранней стадии САРЗ (предболезнь), предшествующей развитию определенного САРЗ за несколько лет [28, 29]. Треть пациентов, соответствующих критериям НЗСТ и ИПАП, в процессе проспективного наблюдения эволюционируют в определенное САРЗ [30, 31].

Таким образом, в практике пульмонолога пациент с ИЗЛ может иметь уже установленное ранее САРЗ, или этот диагноз может быть заподозрен на основании ряда клинических симптомов, характерных для этих заболеваний (табл. 2).

Выявление клинических симптомов (табл. 2), служит основанием направления пациента к ревматологу для проведения более детального лабораторного и инструментального обследования.

Диагностика ИЗЛ-САРЗ представляет сложную проблему, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода, основанного на взаимодействии ревматологов, пульмонологов и рентгенологов [32–35]. Например,

Таблица 2. Спектр клинических проявлений, позволяющих заподозрить системное аутоиммунное ревматическое заболевание у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Клинический симптом	Частота в популяции	Заболевания	Дополнительное обследование
Артрит, артралгии, утренняя скованность		РА (100%) СШ (16%) ССД (15–20%) СКВ (80%)	УЗИ, МРТ
Сухой синдром (ксеростомия, ксерофтальмия)	Ксеростомия (5–30%) Ксерофтальмия (0,02–40%)	СШ	Тест Ширмера
Увеличение околоушных желез			УЗИ, биопсия
Феномен Рейно	3–5%	ССД (90%) СЗСТ (90%) АСС (75%) СКВ (20%)	Капилляроскопия
Дигитальные язвы		ССД (50%)	
Плотный отек кистей		ССД (30%)	
Телеангиэктазии		ССД	
Папулы Готрона		ДМ (87%) АСС (50%)	
Рука «механика»		ДМ (40%) АСС (30–70%)	
Гелиотропная сыпь		ДМ (90%) АСС (14%)	
Кальциноз		ССД (25%) ДМ (20%)	
Другие	Мышечная слабость, дисфагия, лихорадка неясного генеза		

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СШ – синдром Шегрена; ССД – системная склеродермия; СКВ – системная красная волчанка; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; АСС – антисинтезатный синдром; ДМ – дерматомиозит

имеются данные о том, что детальное «ревматологическое» обследование нередко позволяет диагностировать ИЗЛ-САРЗ у пациентов с первичным диагнозом ИЛФ [34].

Опыт двухлетней совместной работы пульмонологов и ревматологов по установлению диагноза у 170 пациентов с неклассифицированными ИЗЛ показал, что у 70% был исключен диагноз ревматического заболевания, у 12% такой диагноз был подтвержден, у 18% пациентов был установлен рабочий диагноз ИПАП [36]. Предлагается алгоритм выявления САРЗ в практике пульмонолога, включающий первичный осмотр, направление пациента на обследование (функциональные легочные тесты, КТ органов грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы и – по показаниям – сердечно-легочные нагрузочные тесты). При возникшем подозрении на САРЗ пациента осматривает ревматолог. Наряду с уточнением анамнеза ревматолог оценивает внесуставные симптомы, назначает серологические тесты, характер которых определяется клиническими предположениями о диагнозе, определяет показания к капилляроскопии, ультразвуковому исследованию слюнных желез, выявлению ксеростомии/ксерофтальмии и др. После первичного обследования осуществляется совместная консультация, направленная на обсуждение диагноза и необходимости дополнительных методов обследования: бронхоскопии, хирургической биопсии легкого, биопсии кожи, мышц, слюнной железы, магнитно-резонансной томографии мышц, сердца, катетеризации правых отделов сердца и др. Дальнейшее ведение пациента направлено на достижение консенсуса по диагнозу, терапии и др. и наблюдение пациента в динамике [36].

Роль аутоантител

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител – «визитная карточка» аутоиммунной патологии [2, 3, 37, 38]. Аутоантитела разделяются на три основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей; «протективные» аутоантитела; потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспалительной деструкции тканей. Аутоантитела – основной диагностический биомаркер аутоиммунных заболеваний, который входит в число классификационных критериев САРЗ; определение аутоантител имеет значение для ранней диагностики, характеристики клинико-лабораторных субтипов (фенотипов), прогнозирования исходов и эффективности терапии САРЗ.

По эпитопной специфичности аутоантитела разделяются на следующие основные категории: аутоантитела к внутриклеточным молекулам (белки, ферменты, РНК и ДНК связывающие белки и др.); аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (экзопротеом); аутоантитела к цитокинам или другими молекулам, потенциально участвующим в развитии воспаления или поддержании гомеостаза. Привлекают внимание аутоантитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием и/или другими формами посттрансляционной модификации (карбамилирование, ацетилирование, модифицирование малондальдегидом) [39].

Патогенный потенциал аутоантител определяется следующими основными механизмами: стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов; блокирование нейрональной трансмиссии; индукция

клеточного лизиса и воспаления (нарушение клеточной сигнализации, цитокинов, индукция микротромбоза, активация нейтрофилов и др.). Важный механизм, определяющий патогенетическое значение аутоантител к внутриклеточным аутоантигенам, связан с образованием иммунных комплексов, индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление и/или Fc-рецептор-зависимую активацию клеток иммунной системы. Однако этот механизм не позволяет объяснить связь между ги-

перпродукцией аутоантител к внутриклеточным молекулам и разнообразием органной патологии, характерной для CAP3 в целом, и гетерогенностью фенотипических вариантов этих болезней в частности. Конкретные патогенетические механизмы ИЗЛ, связанные с синтезом аутоантител, изучены недостаточно и являются предметом интенсивных исследований.

Данные, касающиеся клинического значения аутоантител при ИЗЛ-CAP3, суммированы в таблице 3.

Таблица 3. Связь аутоантител, характерных для системных аутоиммунных ревматических заболеваний, с развитием интерстициальных заболеваний легких [40–43].

Аутоантитела	Свечение НИФ	Частота	Связь с клиническими проявлениями	Частота при ИЗЛ
Идиопатические воспалительные миопатии				
Миозит-специфические антитела				
Анти-синтетаза	АНФ-нег. (цитоплазматическое)	15–30%	Антисинтетазный синдром (миозит, артрит, рука механика)	90%
Анти-Jo-1		10–18%	Антисинтетазный синдром (миозит, артрит, рука механика)	75%
Анти-OJ		2–5%	Миозит (44%)	100%
Анти-KS		3–8%	Миозит (5%)	100%
Анти-EJ		2–23%	Миозит (56%)	98%
Анти-PL-12		6–17%	Миозит (33%)	91%
Анти-PL-7		1–18%	Миозит (66%)	75%
Анти-MDA5	АНФ-нег. (цитоплазматическое)	10–30% (при ДМ)	Тяжелое поражение кожи, васкулопатия, артрит	80%; быстро прогрессирующее ИЗЛ
Миозит-ассоциированные антитела				
Анти-Ro/SSA	АНФ-нег. (часто)		Ассоциация с СШ (сухой синдром) и СКВ (фотодерматит)	Высокая
Анти-Ro52	АНФ-нег.	9–46%	Артрит, рука механика, перекрест с ССД, СКВ, СШ	7%–50%
Анти-La/SSB	АНФ-нег. (часто)		Ассоциация с СШ (сухой синдром) и СКВ (фотодерматит)	Высокая
Системная склеродермия				
Анти-топо-1	АНФ-поз. (крапчатое или гомогенное)	20–30%	дССД, дигитальные язвы	80%; 30–50% быстро прогрессирующее ИЗЛ
Анти-Th1/To	АНФ-поз. (нуклеолярное)	2–5%	лССД, ЛАГ	50%; 30% быстро прогрессирующее ИЗЛ
Анти-U11/U12РНП	АНФ-поз. (крапчатое)	1–3%	дССД/лССД, поражение ЖКТ, риск ЗН	80%; часто тяжелое
Анти-EIF2B	АНФ-нег. (цитоплазматическое)	<1%	дССД	100%
Перекрестный синдром миозит/ССД или СЗСТ				
Анти-PM/ScI	АНФ-поз. (нуклеолярное)	25% (3–6% при ССД)	Миозит, лССД, артрит	35%–87%, благоприятное течение
Анти-Ku	АНФ-поз. (крапчатое)	15% (9% при миозите, 2% при ССД)	лССД, кожная сыпь	76%, благоприятное течение
Анти-U1РНП	АНФ-поз. (крапчатое)	5–35% при ССД; 100% при СЗСТ	Артрит, миозит, лССД, ЛАГ	35%, тяжелое (20%)
Ревматоидный артрит				
Ревматоидный фактор	АНФ-нег.	70–80%	Внесуставные проявления	10–40%
АЦЦП	АНФ-нег.	70–80%	Внесуставные проявления, риск кардиоваскулярных осложнений	10–40%
АНЦА-СВ				
АНЦА	АНФ-нег.	7–47%		5-летняя летальность 16,2%

Примечание: НИФ – непрямая иммунофлюоресценция; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; АНФ – антинуклеарный фактор; Jo-1 – histidyl-tRNA-synthetase; OJ – isoleucyl-tRNA-synthetase; KS – asparaginyl-tRNA-synthetase; EJ – glycyl-tRNA-synthetase; PL-12 – alanyl-tRNA-synthetase; PL-7 – threonyl-tRNA-synthetase; ДМ – дерматомиозит; СШ – синдром Шегрена; СКВ – системная красная волчанка; ССД – системная склеродермия; лССД – лимитированная системная склеродермия; дССД – диффузная системная склеродермия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЗН – злокачественные новообразования; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; АНЦА-СВ – системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

В спектре аутоантител, рассматриваемых в качестве биомаркеров САРЗ, определение которых имеет значение для прогнозирования развития ИЗЛ, основное место занимают антинуклеарные (ядерные) аутоантитела (АНА), реагирующие с различными компонентами ядра клетки. АНА выявляются методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием клеток линии НЕР-2 (НРИФ-НЕР-2) или SSA/Ro60-трансфицированных клеток НЕР-2000 (НРИФ-НЕР-2000), который является «золотым стандартом» первичного, скринингового определения АНА в сыворотке крови у больных САРЗ. Оптимальное скрининговое разведение сыворотки для взрослых пациентов составляет 1:160 [44], а характер типов (паттернов) свечения отражает присутствие различных типов АНА в сыворотке крови. Номенклатура типов ядерного, цитоплазматического и митотического свечения, разработанная ICAP (International Consensus on ANA Patterns), включает 30 вариантов паттернов, информация об основных характеристиках и клинических ассоциациях типов свечения АНФ размещена на интернет-ресурсе www.ANAPatterns.org. У пациентов с положительными результатами определения АНФ рекомендуется проведение «подтверждающих» тестов на специфические АНА к отдельным ядерным антигенам с использованием иммуноферментного анализа, иммуноблота, дот-блота, иммунопреципитации, мультиплексного иммунного анализа и др. Они позволяют обнаруживать как АНА с определенной эпитопной специфичностью, так и спектр аутоантител, ассоциированных с САРЗ. Однако для антиген-специфических методов характерно увеличение вероятности ложноотрицательных и ложноположительных результатов, и они не заменяют, а только дополняют скрининговое тестирование АНА с помощью НРИФ.

Гиперпродукция аутоантител и активность воспаления рассматриваются как общие факторы риска развития ИЗЛ-САРЗ. Исключение составляет СКВ, при которой характерны выраженные аутоиммунные нарушения, но развитие ИЗЛ наблюдается относительно редко. При РА и ССД (как и при ИЛФ) развитие ИЗЛ ассоциируется со сходными факторами риска, включая пожилой возраст, длительность и позднее начало заболевания, мужской пол [21, 45], что может быть причиной более высокой частоты обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по сравнению с другими типами ИЗЛ. Развитие ОИП при ИВМ ассоциируется с быстро прогрессирующим типом ИЗЛ, часто рефрактерным к иммуносупрессивной терапии [45], и обычно связа-

но с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), обнаружением анти-MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) и анти-Ro52 [46].

Среди «неаутоантительных» биомаркеров ИЗЛ привлекает внимание высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lungen), экспрессирующийся в пролиферирующих, регенерирующих и поврежденных альвеолярных эпителиальных клетках типа II, увеличение концентрации которого рассматривается как сывороточный маркер фиброза при ИЗЛ, включая интерстициальный фиброз миокарда, ССД, СШ, РА, ассоциирующийся с прогрессированием легочного фиброза и летальностью [47, 48].

Рекомендации, касающиеся скринингового обследования пациентов при подозрении на развитие ИЗЛ, суммированы в таблице 4.

Перспективы фармакотерапии

Возможности и перспективы фармакотерапии ИЗЛ при САРЗ, основанные на рациональном использовании противовоспалительных, иммуномодулирующих и антифиброзных препаратов, суммированы в рекомендациях ACR/CHEST (American College of Rheumatology/American College of Chest Physician) [19] и Британской ассоциации ревматологов [49] и обсуждены в серии обзоров и метаанализов [50–52], включавших пациентов с РА [10, 53–56], ИВМ [57], ССД [58–62], АНЦА-СВ [63].

Следует акцентировать внимание на следующих основных проблемах, связанных с фармакотерапией ИЗЛ при САРЗ: выделение пациентов с быстро прогрессирующим в отношении легочного фиброза фенотипом заболевания [66–68]; вклад активности воспаления; эффективность терапии в отношении ведущих «внелегочных» проявлений САРЗ с одной стороны и токсичности в отношении легких с другой в рамках реализации концепции «лечение до достижения цели».

Изучение возможностей профилактики и лечения ИЗЛ при САРЗ только начинается, а представленные рекомендации носят предварительный характер и имеют низкий уровень доказательности. Например, по данным метаанализа, у пациентов с идиопатическим ИЗЛ и ИЗЛ-САРЗ применение микофенолата мофетил (МФМ) и азатиоприна продемонстрировало очень низкую эффективность в отношении динамики легочных функциональных тестов при идиопатических ИЗЛ [69], в то время как комбинированная терапия МФМ и анти-В-клеточным препаратом ритуксимаб

Таблица 4. Скрининговое обследование в отношении развития интерстициальных заболеваний легких при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Заболевание, показания	Скрининговое обследование	
	Инструментальное	Лабораторное
Системная склеродермия (все пациенты)	Функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, КТ-ВР	АНА, антитела к Scl70, РНК-полимераза III, U1RNP; U3RNP, Th/TO
Идиопатические воспалительные миопатии (все пациенты)	Функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, КТ-ВР	АНА, антитела к MDA5, Jo-1, PL-12, PL-7, OJ, EJ, ZO, KS, PM/SCL, Ku, Ro52 КФК, альдолаза
Ревматоидный артрит, синдром Шегрена При наличии – факторы риска ИЗЛ (курение, мужской пол, пожилой возраст)	Функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, КТ-ВР	РФ, АЦЦП, СРБ, антитела Ro52 KL-6 (при необходимости)

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; КТ-ВР – компьютерная томография высокого разрешения; АНА – антинуклеарные антитела; КФК – креатинфосфокиназа; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; KL-6 – Krebs von den Lungen

Таблица 5. Рекомендации по фармакотерапии интерстициальных заболеваний легких при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях [10, 19, 49, 64, 65]

Линии терапии	Системная склеродермия	Идиопатические воспалительные миопатии	Смешанное заболевание соединительной ткани	Ревматоидный артрит	Синдром Шегрена
Первая линия	Микофенолат	Микофенолат			
	Тоцилизумаб	Азатиоприн	Микофенолат	Микофенолат	Микофенолат
	Ритуксимаб	Ритуксимаб	Азатиоприн	Азатиоприн	Азатиоприн
	Абатацепт	Ингибиторы кальциневрина	Ритуксимаб	Ритуксимаб	Ритуксимаб
		ГК (короткий курс)	ГК (короткий курс)	ГК (короткий курс)	ГК (короткий курс)
Вторая линия	Циклофосфамид				
	Нинтеданиб	Ингибиторы JAK	Тоцилизумаб	Циклофосфамид	Циклофосфамид
	Азатиоприн	Циклофосфамид	Циклофосфамид		
	Избегать назначения ГК				
Третья линия (прогрессирование ИЗЛ)		Микофенолат			
		Ритуксимаб			
	Микофенолат	Ингибиторы кальциневрина	Микофенолат	Микофенолат	Микофенолат
	Ритуксимаб	Нинтеданиб	Ритуксимаб	Ритуксимаб	Ритуксимаб
	Нинтеданиб	Циклофосфамид	Нинтеданиб	Нинтеданиб	Нинтеданиб
	Тоцилизумаб	Тоцилизумаб	Тоцилизумаб	Тоцилизумаб	Тоцилизумаб
	Циклофосфамид	Внутривенный иммуноглобулин	Циклофосфамид	Циклофосфамид	Циклофосфамид
		Плазмаферез	Внутривенный иммуноглобулин	Пирфенидон	
		Ингибиторы JAK			
	Комбинированная терапия (например микофенолат в комбинации с ритуксимабом)				
Четвертая линия	CAR-T клеточная терапия				
	Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток				
Пятая линия	Пересадка легких				

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; JAK – Янус-киназа (Janus kinase); ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; CAR – chimeric antigen receptor

(PTM) значительно эффективней монотерапии микофенолатом [70, 71]. При РА-ИЗЛ привлекает внимание применение абатацепта (блокатор ко-стимуляции Т-клеток) [72–80]. Особый интерес представляют данные, касающиеся эффективности ингибиторов Янус-киназ (JAK, Janus kinase) при РА-ИЗЛ [81], ИВМ, включая дерматомиозит (ДМ) [82], антисинтетазный синдром [83] и амиопатический ДМ, связанный с анти-MDA5 [84]. Предварительные данные свидетельствуют об определенных перспективах ингибиторов JAK при ССД-ИЗЛ [85]. Развитие быстро прогрессирующего ИЗЛ является показанием для назначения антифиброзной терапии нинтеданибом [52, 65, 86].

Большие трудности представляет терапия ИПАП. Эта группа ИЗЛ включает ранние стадии еще «не сформировавшихся» или субклинических форм САРЗ, прогрессирующие идиопатические ИЗЛ или, возможно, самостоятельное заболевание. Лечение обычно включает глюкокортикоиды и иммуносупрессивные препараты [87]. В то же время прогрессирование ИПАП в идиопатические ИЗЛ предполагает возможность подавлять активацию путей фиброобразования в легких антифиброзными препаратами. Ретроспективная оценка двухлетнего приема пирфенидона показала торможение прогрессирования ИПАП по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат [88]. В реальной практике чаще всего используют сочетание глюкокортикоидов с иммуносупрессантами и/или антифиброзными препаратами. Доказательная база этой терапии недостаточна,

и требуется проведение качественных клинических испытаний на как можно более однородных группах пациентов.

Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с применением CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточной терапии [89, 90], механизм действия которой связан с элиминацией патогенных аутореактивных В-клеток. Предварительные данные свидетельствуют о ее высокой эффективности в отношении широкого спектра клинических проявлений при САРЗ, в том числе прогрессирования ИЗЛ у пациентов с ССД и антисинтетазным синдромом [91–96] и являются веским доказательством важной роли аутоиммунных механизмов в патогенезе ИЗЛ.

Таким образом, ИЗЛ у пациентов с САРЗ относится к числу наиболее важных мультидисциплинарных проблем клинической медицины, для решения которой необходима кооперация ревматологов и пульмонологов.

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

- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228-233. doi: 10.1172/JCI78088
- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник ПАМН*. 2015;70(2):169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169-182. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. doi: 10.1111/joim.12395
- Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung manifestations in the rheumatic diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-1295. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.015
- Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012;380(9842):689-698. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4
- Good SD, Sparks JA, Volkmann ER. Screening, diagnosis, and monitoring of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic diseases: A narrative review. *Rev Colomb Reumatol*. 2024;31(Suppl 1):S3-S14. doi: 10.1016/j.rcreu.2023.06.002
- Matson SM, Demoruelle MK. Connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2024;50(3):423-438. doi: 10.1016/j.rdc.2024.03.001
- 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):517-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
- Hyldgaard C, Bendstrup E, Pedersen AB, Pedersen L, Ellingsen T. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: Survival patterns in a population-based cohort. *J Clin Med*. 2021;10(21):4830. doi: 10.3390/jcm10214830
- Mukherjee M, Kolb M. A novel take on idiopathic pulmonary fibrosis disease progression: Localised autoimmunity. *Eur Respir J*. 2023;61(5):2300653. doi: 10.1183/13993003.00653-2023
- Dong LL, Liu ZY, Chen KJ, Li ZY, Zhou JS, Shen HH, et al. The persistent inflammation in COPD: Is autoimmunity the core mechanism? *Eur Respir Rev*. 2024;33(171):230137. doi: 10.1183/16000617.0137-2023
- Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Ershov GA, et al. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Front Immunol*. 2020;10:2933. doi: 10.3389/fimmu.2019.02933
- Насонов ЕЛ. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32-54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-32-54
- David P, Sinha S, Iqbal K, De Marco G, Taheri S, McLaren E, et al. MDA5-autoimmunity and interstitial pneumonitis contemporaneous with the COVID-19 pandemic (MIP-C). *EBioMedicine*. 2024;104:105136. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105136
- Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(8):1201-1213. doi: 10.1002/art.42860
- Guiot J, Miedema J, Cordeiro A, De Vries-Bouwstra JK, Dimitroulas T, Sondergaard K, et al. Practical guidance for the early recognition and follow-up of patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2024;23(6):103582. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103582
- Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(8):1182-1200. doi: 10.1002/art.42861
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
- Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220210. doi: 10.1183/16000617.0210-2022
- Panagopoulos P, Goules A, Hoffmann-Vold AM, Matteson EL, Tzioufas A. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211037519. doi: 10.1177/1759720X211037519
- Zhu W, Zhou C, Sun X, Xue P, Li Z, Zhang W, et al. Interstitial lung diseases associated with ANCA positivity: A different disease spectrum from interstitial pneumonia with autoimmune features. *Respir Med Res*. 2024;86:101111. doi: 10.1016/j.resmer.2024.101111
- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al.; “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD”. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-987. doi: 10.1183/13993003.00150-2015
- Акулкина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Янакаева АШ, Моисеев СВ. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):5-10. [Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, Yanakaeva AS, Moiseev SV. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): Multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(5):5-10. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-5-10
- Акулкина ЛА, Шепалина АА, Моисеев АС, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Моисеев СВ. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):224-229. [Akulkina LA, Shchepalina AA, Moiseev AS, Brovko MY, Sholomova VI, Moiseev SV. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Monocentric prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(3):224-229 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.03.202087
- Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J Autoimmun*. 2014;48-49:50-52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.019
- Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune

- diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
29. Bieber K, Hundt JE, Yu X, Ehlers M, Petersen F, Karsten CM, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev.* 2023;22(2):103236. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103236
 30. Sambataro G, Sambataro D, Spicuzza L, Meloni F, Lorini G, Malatino L, et al. Progression and prognosis of interstitial pneumonia with autoimmune features: A longitudinal, prospective, multi-centre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(5):1140-1148. doi: 10.55563/clinexprheumatol/lycdca
 31. Sambataro G, Vancheri A, Torrisi SE, Colaci M, Pavone M, Libra A, et al. The morphological domain does not affect the rate of progression to defined autoimmune diseases in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Chest.* 2020;157(1):238-242. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.2175
 32. Biciusca V, Rosu A, Stan SI, Cioba R, Biciusca T, Balteanu MA, et al. A practical multidisciplinary approach to identifying interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: A clinician's narrative review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(23):2674. doi: 10.3390/diagnostics14232674
 33. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Picciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: A case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4:557-565. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9
 34. Glenn LM, Troy LK, Corte TJ. Diagnosing interstitial lung disease by multidisciplinary discussion: A review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1017501. doi: 10.3389/fmed.2022.1017501
 35. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Epstein Shochet G, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological assessment is important for interstitial lung disease diagnosis. *J Rheumatol.* 2018;45:1509-1514. doi: 10.3899/jrheum.171314
 36. Guler SA, Scheschkowski T, Renner A, Kämpf L, Gasser M, Britta Maurer B. Interdisciplinary diagnosis and management of patients with interstitial lung disease and connective tissue disease. *Chest.* 2024;166(2):352-361. doi: 10.1016/j.chest.2024.02.045
 37. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
 38. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol.* 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
 39. Lastwika KJ, Lampe PD. Breaking tolerance: Autoantibodies can target protein posttranslational modifications. *Curr Opin Biotechnol.* 2024;85:103056. doi: 10.1016/j.copbio.2023.103056
 40. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211032457. doi: 10.1177/1759720X211032457
 41. Allameen NA, Ramos-Lisbona AI, Wedderburn LR, Lundberg IE, Isenberg DA. An update on autoantibodies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol.* 2025;21(1):46-62. doi: 10.1038/s41584-024-01188-4
 42. Xie S, Li S, Chen B, Zhu Q, Xu L, Li F. Serum anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor increase the risk of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(11):4533-4543. doi: 10.1007/s10067-021-05808-2
 43. Li Y, Gao X, Li Y, Jia X, Zhang X, Xu Y, et al. Predictors and mortality of rapidly progressive interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy: A series of 474 patients. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:363. doi: 10.3389/fmed.2020.00363
 44. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): The bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights.* 2016;7(1):1. doi: 10.1007/s13317-016-0075-0
 45. Yao J, Wang J, Guo L, Su P, Li J, Li B. Determinants for worsening in systemic autoimmune rheumatic disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1465753. doi: 10.3389/fmed.2024.1465753
 46. Vuillard C, Pineton de Chambrun M, de Prost N, Guérin C, Schmidt M, Dargent A, et al. Clinical features and outcome of patients with acute respiratory failure revealing anti-synthetase or anti-MDA-5 dermatopulmonary syndrome: A French multicenter retrospective study. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):87. doi: 10.1186/s13613-018-0433-3
 47. Zhang T, Shen P, Duan C, Gao L. KL-6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2021;12:745233. doi: 10.3389/fimmu.2021.745233
 48. d'Alessandro M, Cameli P, Cotton CV, Lamb JA, Bergantini L, Gangi S, et al. Panel of serum biomarkers for differential diagnosis of idiopathic interstitial lung disease and interstitial lung disease-secondary to systemic autoimmune rheumatic disease. *PLoS One.* 2024;19(10):e0311357. doi: 10.1371/journal.pone.0311357
 49. Hannah J, Rodziewicz M, Mehta P, Heenan KM, Ball E, Barratt S, et al. The diagnosis and management of systemic autoimmune rheumatic disease-related interstitial lung disease: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol Adv Pract.* 2024;8(2):rkae056. doi: 10.1093/rap/rkae056
 50. Weng C, Zhou Y, Zhang L, Wang G, Ding Z, Xue L, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for autoimmune disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;68:152500. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152500
 51. Higuero Sevilla JP, Memon A, Hinchcliff M. Learnings from clinical trials in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):118. doi: 10.1186/s13075-023-03090-y
 52. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):411. doi: 10.1186/s12890-021-01783-1
 53. Koduri G, Solomon JJ. Identification, monitoring, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(12):2067-2077. doi: 10.1002/art.42640
 54. Akiyama M, Alshehri W, Kaneko Y. Does a window of opportunity for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease exist? *Autoimmun Rev.* 2024;23(2):103501. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103501
 55. Yuan H, Cui S, Yang L, Cui J, Wang X, Ding M, et al. Efficacy of non-conventional synthetic DMARDs for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 2023;9(4):e003487. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003487
 56. Sullivan DI, Ascherman DP. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD): Update on prevalence, risk factors, pathogenesis, and therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2024;26(12):431-449. doi: 10.1007/s11926-024-01155-8
 57. Teel A, Lu J, Park J, Singh N, Basharat P. The role of myositis-specific autoantibodies and the management of interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;57:152088. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152088
 58. Bautista-Sanchez R, Khanna D. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: How to manage in 2024? *Rheumatol Immunol Res.* 2024;5(3):157-165. doi: 10.2478/rii-2024-0022
 59. Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Sagar R, et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res.* 2023;24(1):6. doi: 10.1186/s12931-022-02292-3
 60. Lescoat A, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, Suliman YA, Emmel J, et al. Results from the international collaborative systematic literature review informing the 2023 EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(1):77-92. doi: 10.1136/ard-2024-226429

61. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, et al. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Evidence-based recommendations. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(2):137-152. doi: 10.1164/rccm.202306-1113ST
62. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(4):212-226. doi: 10.1038/s41584-023-00909-5
63. Yamakawa H, Toyoda Y, Baba T, Kishaba T, Fukuda T, Takemura T, et al. Anti-inflammatory and/or anti-fibrotic treatment of MPO-ANCA-positive interstitial lung disease: A short review. *J Clin Med*. 2022;11(13):3835. doi: 10.3390/jcm11133835
64. Ahmed S, Handa R. Management of connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Curr Pulmonol Rep*. 2022;11(3):86-98. doi: 10.1007/s13665-022-00290-w
65. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(6):1040-1049. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC
66. Анянэва ЛП, Авдеев СН, Тюрин ИЕ, Лила АМ, Загребнева АИ, Маслянский АЛ, и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):631-636. [Ananieva LP, Avdeev SN, Tyurin IE, Lila AM, Zagrebneva AI, Maslyanskiy AL, et al. Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):631-636 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-631-636
67. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST
68. Tzilas V, Tzouveleki A, Ryu JH, Bouros D. 2022 update on clinical practice guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):729-731. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00223-5
69. Lombardi F, Stewart I, Fabbri L, Adams W, Kawano-Dourado L, Ryerson CJ, et al.; REMAP-ILD Consortium. Mycophenolate and azathioprine efficacy in interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1):e002163. doi: 10.1136/bmjresp-2023-002163
70. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al.; EVER-ILD investigators and the Orpha-Lung network. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2023;61(6):2202071. doi: 10.1183/13993003.02071-2022
71. Mansy L, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Bermudez J, Bonniaud P, Borie R, et al.; EVER-ILD investigators and the Orpha-Lung network. Rituximab and mycophenolate mofetil in interstitial lung disease (EVER-ILD): 1-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2024;64(3):2401368. doi: 10.1183/13993003.01368-2024
72. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: National multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3906-3916. doi: 10.1093/rheumatology/keaa621
73. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Loricera J, et al.; Spanish Collaborative Group of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis – Multicentre study of 263 Caucasian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):299-308. doi: 10.1093/rheumatology/keab317
74. Atienza-Mateo B, Fernández-Díaz C, Vicente-Rabaneda EF, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Casafont-Solé I, et al.; Spanish Collaborative Group of Abatacept in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Abatacept in usual and in non-specific interstitial pneumonia associated with rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med*. 2024;119:118-124. doi: 10.1016/j.ejim.2023.08.025
75. López-Maraver M, Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, Del Val N, Casafont-Solé I, Melero-Gonzalez RB, et al.; Spanish Collaborative Group of Abatacept in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Subcutaneous vs intravenous abatacept in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicentre study of 397 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;68:152517. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152517
76. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Short-term outcomes and predictors of progression. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):4861-4867. doi: 10.1007/s10067-021-05854-w
77. Tsujii A, Isoda K, Yoshimura M, Nakabayashi A, Kim DS, Tamada T, et al. Janus kinase inhibitors vs. abatacept about safety and efficacy for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A retrospective nested case-control study. *BMC Rheumatol*. 2024;8(1):4. doi: 10.1186/s41927-024-00374-x
78. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year. *Respir Investig*. 2023;61(3):359-363. doi: 10.1016/j.resinv.2023.02.007
79. Shoda T, Kotani T, Koyama M, Yoshikawa A, Wada Y, Maki-no H, et al. The therapeutic efficacy of abatacept for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Insights from a 12-month trial using semi-quantitative chest high-resolution computed tomography imaging. *J Clin Med*. 2024;13(19):5871. doi: 10.3390/jcm13195871
80. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Fuego-Varela C, García-Studer A, Perez-Gómez N, Romero-Barco CM, et al. Safety and effectiveness of abatacept in a prospective cohort of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Biomedicines*. 2022;10(7):1480. doi: 10.3390/biomedicines10071480
81. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, Maymó-Paituvi P, Palacios-Olíd J, Nolla JM, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2024;23(10):103636. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103636
82. Paik JJ, Lubin G, Gromatzky A, Mudd PN Jr, Ponda MP, Christopher-Stine L. Use of Janus kinase inhibitors in dermatomyositis: A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(2):348-358. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hxin60
83. Shan X, Wu S, Chen X, Ge Y. Janus kinase inhibition (JAKi) therapy in refractory anti-synthetase syndrome: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;68:152474. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152474
84. Yasui M, Iwamoto T, Furuta S. New therapies in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(1):61-68. doi: 10.1097/BOR.0000000000000979
85. Fiorentini E, Bonomi F, Peretti S, Orlandi M, Lepri G, Matucci Cerinic M, et al. Potential role of JAK inhibitors in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A narrative review from pathogenesis to real-life data. *Life (Basel)*. 2022;12(12):2101. doi: 10.3390/life12122101
86. Herman D, Ghazipura M, Barnes H, Macrea M, Knight SL, Silver RM, et al. Nintedanib therapy alone and combined with mycophenolate in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Systematic reviews and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(3):474-485. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-081OC
87. Nieto MA, Sanchez-Pernaute O, Vadillo C, Rodriguez-Nieto MJ, Romero-Bueno F, López-Muñiz B, et al.; NEREA Group. Functional respiratory impairment and related factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): Multicenter study from NEREA registry. *Respir Res*. 2023 18;24(1):19. doi: 10.1186/s12931-023-02317-5

88. Chen T, Li QH, Zhang Y, Yin CS, Weng D, Zhou Y, et al. The role of pirfenidone in the treatment of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(3):560-567. doi: 10.55563/clinexprheumatol/off5n7
89. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
90. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
91. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease — A case series with follow-up. *N Engl J Med*. 2024;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917
92. Bergmann C, Müller F, Distler JHW, Györfi AH, Völkl S, Aigner M, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1117-1120. doi: 10.1136/ard-2023-223952
93. Merkt W, Freitag M, Claus M, Kolb P, Falcone V, Röhrich M, et al. Third-generation CD19 CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):543-546. doi: 10.1136/ard-2023-225174
94. Müller F, Boeltz S, Knitza J, Aigner M, Völkl S, Kharboul S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. *Lancet*. 2023;401(10379):815-818. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00023-5
95. Pecher AC, Hensen L, Klein R, Schairer R, Lutz K, Atar D, et al. CD19-Targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome. *JAMA*. 2023;329(24):2154-2162. doi: 10.1001/jama.2023.8753
96. Taubmann J, Knitza J, Müller F, Völkl S, Aigner M, Kleyer A, et al. Rescue therapy of antisynthetase syndrome with CD19-targeted CAR-T cells after failure of several B-cell depleting antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(1):e12-e14. doi: 10.1093/rheumatology/kead330

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

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

Белевский А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>

Рекомендации по лечению аксиального спондилоартрита: анализ обновленных клинических рекомендаций ASAS/EULAR 2022 года

Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес

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

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

Контакты: Дубинина Татьяна Васильевна, tatiana-dubinina@mail.ru
Contacts: Tatiana Dubinina, tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 28.12.2024
Принята 06.03.2025

В статье обсуждается обновленная в 2022 г. версия рекомендаций по лечению аксиального спондилоартрита, разработанных совместно Международным обществом по изучению спондилоартритов (ASAS, Assessment in SpondyloArthritis international Society) и Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology).

Ключевые слова: клинические рекомендации, аксиальный спондилоартрит, генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, ингибиторы интерлейкина 17, ингибиторы Янус-киназа

Для цитирования: Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Рекомендации по лечению аксиального спондилоартрита: анализ обновленных клинических рекомендаций ASAS/EULAR 2022 года. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):129–137.

RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: AN ANALYSIS OF THE UPDATED ASAS/EULAR 2022 CLINICAL GUIDELINES

Shandor F. Erdes, Tatiana V. Dubinina

The article discusses the 2022 updated version of the collaborative ASAS/EULAR (Assessment in SpondyloArthritis international Society/European Alliance of Associations for Rheumatology) recommendations for the treatment of axial spondyloarthritis.

Key words: clinical guidelines, axial spondyloarthritis, biological therapy, inhibitors of tumor necrosis factor alpha, interleukin 17 inhibitors, Janus kinase inhibitors

For citation: Erdes SF, Dubinina TV. Recommendations for the treatment of axial spondyloarthritis: An analysis of the updated ASAS/EULAR 2022 clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):129–137 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-129-137

Необходимость создания единых подходов к оказанию медицинской помощи и оптимизации систем здравоохранения за счет внедрения новых достижений в медицине актуализировала разработку клинических рекомендаций (КР) как инструментов поддержки принятия решений, основанных на принципах доказательной медицины. Согласно Федеральному закону (ФЗ) от 25.12.2018 № 489-ФЗ [1], который внес изменения в ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» [2], клинические рекомендации предоставляют врачу научно обоснованную информацию о наиболее эффективных методах диагностики, профилактики, лечения и реабилитации пациента с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний. Таким образом, КР призваны сделать медицинскую помощь унифицированной и эффективной вне зависимости от места проживания больного, а также сократить разрыв между научными данными и реальной клинической практикой. Зарубежный опыт применения КР свидетельствует о том, что внедрение этих документов в реальную практику повышает качество медицинской

помощи и снижает затраты на здравоохранение за счет уменьшения количества осложнений и нежелательных явлений, сокращения продолжительности госпитализаций и расходов на лечение [3]. В Российской Федерации разработка и внедрение КР не ограничиваются только клиническими задачами, а предусматривают улучшение контроля качества оказания медицинской помощи и оценку экономических затрат на здравоохранение [4]. Учитывая различия в нормативно-правовом статусе КР, подходах к их разработке и внедрению, возможностях систем здравоохранения в разных странах, анализ и адаптация зарубежных руководств являются важным шагом на пути к созданию отечественных документов по диагностике и лечению различных заболеваний.

Аксиальный спондилоартрит (аскСпА) — спондилоартрит (СпА) с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, соответствующий классификационным критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society) [5]. Данный вариант СпА включает пациентов, имеющих

и не имеющих рентгенологические признаки достоверного сакроилиита согласно его интерпретации в модифицированных Нью-Йоркских критериях анкилозирующего спондилита (АС) [6].

Исторически сложилось, что рекомендации, совместно разработанные Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и ASAS, являлись ориентиром по ведению больных АС, а затем и аксСпА. Первые их варианты были опубликованы в 2006 и 2010 гг. и затрагивали особенности ведения АС, а версия, представленная в 2016 г., уже касалась всего спектра аксСпА [7]. Обновленные в 2022 г. рекомендации ASAS/EULAR [8], помимо ранее известных и хорошо зарекомендовавших себя положений, обобщили опыт клинических и научных исследований, полученный за шесть лет, прошедших после 2016 г. Основываясь на многочисленных данных, свидетельствующих о схожести клинических проявлений, исходов и эффективности терапии, ASAS и EULAR рассматривают аксСпА как единое заболевание, не разделяя его на нерентгенологический и рентгенологический аксСпА. Данный подход поддерживают и другие международные противоревматические организации: PANLAR (Pan-American League of Associations for Rheumatology) и APLAR (Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology) [9].

Рекомендации ASAS/EULAR разработаны в соответствии с требованиями стандарта EULAR 2014 г. [10] для целевой аудитории, к которой разработчики отнесли всех медицинских работников, принимающих участие в ведении пациентов с аксСпА, включая не только ревматологов, но также врачей общей практики и других специалистов, в том числе студентов-медиков, и, помимо этого, с целью лучшей информированности и оптимального совместного принятия решений — пациентов с аксСпА и пациентские организации, регуляторные органы и учреждения по возмещению расходов, политиков, компании медицинского страхования и фармацевтическую промышленность [8].

По итогам голосования экспертов в обновленных рекомендациях остались неизменными пять основополагающих принципов и 8 (53,3%) из 15 рекомендаций предыдущей версии. В три рекомендации были внесены незначительные коррективы, из оставшихся четырех две были существенно обновлены и две — вновь сформулированы. Следует отметить, что максимального уровня согласия, приравненного по числовой рейтинговой шкале к 10 («полностью согласен»), не достиг ни один из основополагающих принципов, ни одна из рекомендаций. Тем не менее, уровень согласия был очень высоким и колебался от 8,9 до 9,8 [8].

Основополагающие принципы и рекомендации суммированы в таблице 1, а также на рисунке 1.

Таблица 1. Основные принципы ведения пациентов с аксиальным спондилоартритом (адаптировано из [8])

Основополагающие принципы	Уровень согласия		
	M±SD	% с оценкой ≥8	
A. АксСПА – потенциально тяжелое заболевание с разнообразными проявлениями, обычно требующее мультидисциплинарного подхода, координируемого ревматологом.	9,8±0,4	100	
В. Основной целью лечения пациента с аксСпА является максимальное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, за счет контроля симптомов и воспаления, предотвращения прогрессирующего структурного повреждения, а также сохранения/нормализации функций и участия в жизни общества.	9,8±0,5	100	
С. Оптимальное ведение пациентов с аксСпа требует сочетания нефармакологических и фармакологических методов лечения.	9,8±0,5	100	
Д. Лечение аксСпА должно быть ориентировано на наилучший подход и должно основываться на совместном решении пациента и ревматолога.	9,5±1,8	97	
Е. АксСпА влечет за собой большие индивидуальные, медицинские и общественные расходы, и все они должны учитываться лечащим ревматологом при его лечении.	9,5±0,9	94	
Рекомендации	Уровень доказательности/ степень рекомендации	M±SD	% с оценкой ≥8
1. Лечение пациентов с аксСпА должно быть индивидуализировано в соответствии с текущими признаками заболевания (аксиальные, периферические, внесуставные проявления) и особенностями пациента, включая сопутствующие заболевания и психологические факторы.	5/D	9,6±0,8	97
2. Мониторинг пациентов с аксСпА должен включать оценку показателей, определяемых пациентом, клинических, лабораторных параметров и данных инструментальных методов обследования, причем все они должны применяться с использованием адекватных инструментов с учетом клинической картины. Частота мониторинга должна определяться индивидуально в зависимости от симптомов и степени тяжести заболевания, а также проводимого лечения.	5/D	9,5±1,1	97
3. Лечение должно проводиться в соответствии с заранее определенной целью терапии.	5/D	9,0±1,2	85
4. Пациенты должны быть информированы об аксСпА и поощряться к регулярным физическим упражнениям и отказу от курения. Следует рассмотреть возможность применения физиотерапии.	2b/B (образование, физические упражнения) 5/D (прекращение курения) 1a/A (физиотерапия)	9,8±0,5	100

Рекомендации	Уровень доказательности/ степень рекомендации	M±SD	% с оценкой ≥8
5. Пациенты, страдающие от боли и скованности, должны использовать НПВП в качестве препаратов первой линии в максимальной дозе с учетом риска и пользы. Для пациентов, которые хорошо реагируют на НПВП, предпочтительно постоянное применение, если это необходимо для контроля симптомов.	1a/A	9,5±0,8	97
6. Анальгетики, такие как парацетамол и опиоиды, могут быть использованы для снятия остаточной боли после того, как ранее рекомендованные методы лечения оказались неэффективными, были противопоказаны и/или плохо переносились.	5/D	8,9±1,4	79
7. Можно рассмотреть возможность локальных инъекций ГК. Пациенты с аксиальным заболеванием не должны получать длительное лечение системными ГК.	2/B (инъекции) 5/D (длительное лечение системными ГК)	9,6±0,8	100
8. Пациенты с чисто аксиальным заболеванием обычно не должны получать сБПВП; вопрос о назначении ССЗ может быть рассмотрен для пациентов с периферическим артритом.	1a/A (ССЗ, МТ) 1b/A (ЛЕФ) 4/A (другие сБПВП) 1a/A (ССЗ для лечения периферических заболеваний)	9,6±0,9	94
9. Вопрос о назначении иФНО-α, иИЛ-17 или иЯК следует рассматривать у пациентов с сохраняющейся высокой активностью заболевания, несмотря на традиционное лечение; в текущей практике таргетную терапию рекомендуется начинать с иФНО-α или иИЛ-17.	1a/A	9,2±1,2	94
10. При рецидивирующем увеите или активном ВЗК предпочтение следует отдавать моноклональным антителам против ФНО-α; у пациентов с выраженным псориазом – иИЛ-17.	2b/B (увеит, ВЗК) 1a/B (псориаз)	9,1±1,8	97
11. Отсутствие реакции на лечение должно побудить к переоценке диагноза и сопутствующих заболеваний.	5/D	9,5±0,8	97
12. После неудачи первого ГИБП или тсБПВП следует рассмотреть возможность переключения на другой ГИБП (иФНО-α), иИЛ-17 или иЯК.	2b/B (иФНО-α после неудачи с иФНО-α) 1b/A (ИЛ-17 после отказа от иФНО-α) 5/D (все остальные переключения)	9,3±1,1	88
13. Если пациент находится в устойчивой ремиссии, можно рассмотреть вопрос об уменьшении дозы ГИБП.	1a/B (иФНО-α) 5D (иИЛ-17)	9,1±1,2	82
14. Тотальное эндопротезирование ТБС должно рассматриваться у пациентов с рефрактерной болью или инвалидностью и рентгенологическими признаками структурного повреждения независимо от возраста; вопрос о применении корригирующей остеотомии позвоночника в специализированных центрах может быть рассмотрен у пациентов с тяжелой инвалидизирующей деформацией.	4/C	9,5±0,8	97
15. Если происходит значительное ухудшение течения заболевания, следует рассмотреть причины, не связанные с воспалением, например, возможность перелома позвоночника, и провести соответствующее обследование, включая визуализацию.	5/D	9,6±0,9	97

Примечание: аксСПА – аксиальный спондилоартрит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ССЗ – сульфасалазин; МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-17 – ингибиторы интерлейкина 17; иЯК – ингибиторы Янус-киназы; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ТБС – тазобедренные суставы; уровень доказательности 1a – систематический обзор с однородностью рандомизированных клинических исследований (РКИ); уровень доказательности 1b – отдельные РКИ; уровень доказательности 1c – все или ни одного РКИ; уровень доказательности 2a – систематический обзор с однородностью когортных исследований; уровень доказательности 2b – отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества); уровень доказательности 2c – исследования «исходов», экологические исследования; уровень доказательности 3a – систематический обзор (с однородностью) исследований типа «случай-контроль»; уровень доказательности 3b – индивидуальное исследование типа «случай-контроль»; уровень доказательности 4 – серии случаев (и низкокачественные серии случаев (и низкокачественные когортные исследования, и исследования случай-контроль)); уровень доказательности 5 – мнение эксперта без четкой критической оценки или основанное на физиологии, стендовых исследованиях или «первых принципах»; степень рекомендации А – последовательные исследования уровня 1; степень рекомендации В – последовательные исследования уровня 2 или 3 или экстраполяция результатов исследований уровня 1; степень рекомендации С – исследования уровня 4 или экстраполяция результатов исследований уровня 2 или 3; степень рекомендации D – доказательства уровня 5 или вызывающие беспокойство противоречивые или неубедительные исследования любого уровня

Обсуждение

Первый основополагающий принцип отражает все-стороннее представление об аксСпА как о воспалительном ревматическом заболевании, которое потенциально связано с высоким риском стойкой потери трудоспособности, осложнений и сокращением продолжительности жизни [10]. У многих пациентов, помимо вовлечения позвоночника, энтезисов и периферических суставов, наблюдаются поражение глаз, кишечника и кожи, а также различная коморбидная патология, которые требуют междисциплинарного подхода с участием офтальмологов, гастроэнтерологов, дерматологов, ортопедов, физиотерапевтов и других специалистов. Широкое понимание спектра клинических проявлений аксСпА, течения заболевания и подходов к его лечению обуславливает необходимость координации мультидисциплинарной помощи ревматологом.

Учитывая воспалительный характер заболевания, контроль его активности важен для облегчения симптомов, предотвращения структурных повреждений, поддержания и улучшения функции и качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, что нашло отражение в основополагающем **принципе В**. Ранее было показано, что активность аксСпА напрямую связана с рентгенологическим прогрессированием. При этом влияние активности заболевания на развитие структурных изменений было сильнее у мужчин, чем у женщин, и на ранних стадиях заболевания. Тесная связь наблюдалась со всеми показателями активности заболевания, но индекс ASDAS (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score) показал наилучшие результаты [11, 12]. Сохраняющаяся активность заболевания, функциональные нарушения, снижение КЖ напрямую связаны со снижением производительности труда [13]. Дебют аксСпА приходится на пик продуктивной жизни пациентов. Ограничения в повседневной жизни и производительности труда, а в крайних случаях — полная потеря трудоспособности, ложатся значительным бременем на больных и их семьи, а также на государство. Так, по данным итальянских исследователей, не прямые затраты в виде потери времени, которая представляла собой сумму затрат на больничный лист и присутствие на рабочем месте, составили 216 евро в неделю для пациентов со стойкими ограничениями функции [14]. В связи с этим сохранение/нормализация функций и участия в жизни общества является обоснованной целью терапии аксСпА.

Как и при других ревматических заболеваниях, сочетание нефармакологических и фармакологических методов лечения используется для оптимального контроля аксСпА (основополагающий **принцип С**). Следует отметить, что при аксСпА этот подход особенно актуален. Подтверждением этому служит включение в критерии воспалительной боли в спине ASAS параметра, связанного с уменьшением выраженности боли на фоне физических упражнений [15].

Выбор лечения с учетом современных достижений науки и практики с ориентиром на научно обоснованную информацию и опыт экспертов логичен и оправдан со всех точек зрения так же, как и декларация принципа, основанного на совместном принятии решений врачом и пациентом (основополагающий **принцип D**). Совместное принятие решений включает в себя обсуждение цели терапии, выбор метода лечения и рассмотрение вопроса о его модификации, если цель будет достигнута. Как представляется, успех реализации данного принципа должен строиться на до-

статочной информированности пациентов о заболевании, его последствиях и способах терапии, а также на доверительном отношении между больным и медицинскими работниками. Несмотря на то, что данный принцип поддерживается такими международными организациями как ASAS, EULAR и Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) его соблюдение в повседневной клинической практике затруднительно и требует решения больших реорганизационных вопросов, в том числе связанных со временем, отводимым врачу на амбулаторный прием. Результаты одной из недавно опубликованных работ свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с аксСпА и высокой активностью заболевания лечение не менялось. Более того, факторы, ориентированные на мнение врача, в большей степени определяли принятие решения о смене тактики терапии, чем взгляд и суждения пациента [16]. Сходные выводы были получены и в других исследованиях: адаптация лечения часто основывалась не на количественной оценке активности заболевания по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity) с учетом ее субъективной оценки пациентом, а на мнении врача о степени активности заболевания [17]. Кроме того, пациенты и ревматологи учитывают разные факторы при оценке активности заболевания, что может приводить к разногласиям [17, 18].

Смысл основополагающего **принципа Е** сводится к тому, что ревматолог несет ответственность за учет затрат при принятии решений о лечении, так как более эффективное распределение ограниченных ресурсов позволит лечить большее количество пациентов. В комментариях к данному принципу подчеркивается необходимость сочетания **принципов D и Е**, особенно при принятии решений по выбору между двумя препаратами с сопоставимой эффективностью и безопасностью: предпочтительным следует считать тот, который имеет наименьшую цену.

Основным тезисом *рекомендации 1*, вынесенным в комментарии, прежде всего является экспертное мнение о необходимости подтверждения диагноза аксСпА ревматологом (рис. 1). При этом клинический диагноз должен основываться на анализе клинической картины в сочетании с результатами лабораторных и инструментальных исследований с исключением других потенциально более вероятных заболеваний. Важно отметить, что эксперты обращают внимание на то, что классификационные критерии ASAS для аксСпА применяются исключительно в исследовательских целях, для формирования однородной популяции пациентов, и не подходят для **постановки диагноза** в реальной клинической практике.

Ранее было предложено несколько простых наборов критериев, необходимых для установления диагноза аксСпА, основанных на превышении определенного порога при оценке суммы соответствующих баллов. В 2013 г. E. Feldtkeller и соавт. [19] разработали модель определения вероятности аксСпА в зависимости от суммы баллов, присвоенных клиническим, лабораторным и визуализационным показателям при условии исходной претестовой вероятности, равной 5% (хроническая боль в спине, т. е. боль в спине продолжительностью >3 мес. и возрастом начала заболевания <45 лет). В соответствии с моделью диагноз вероятного аксСпА может быть поставлен при сумме баллов >51; если сумма баллов <13, аксСпА маловероятен; при сумме баллов от 13 до 43 необходимы дополнительные исследования, чтобы принять решение о наличии/отсутствии аксСпА. Хотя до сих

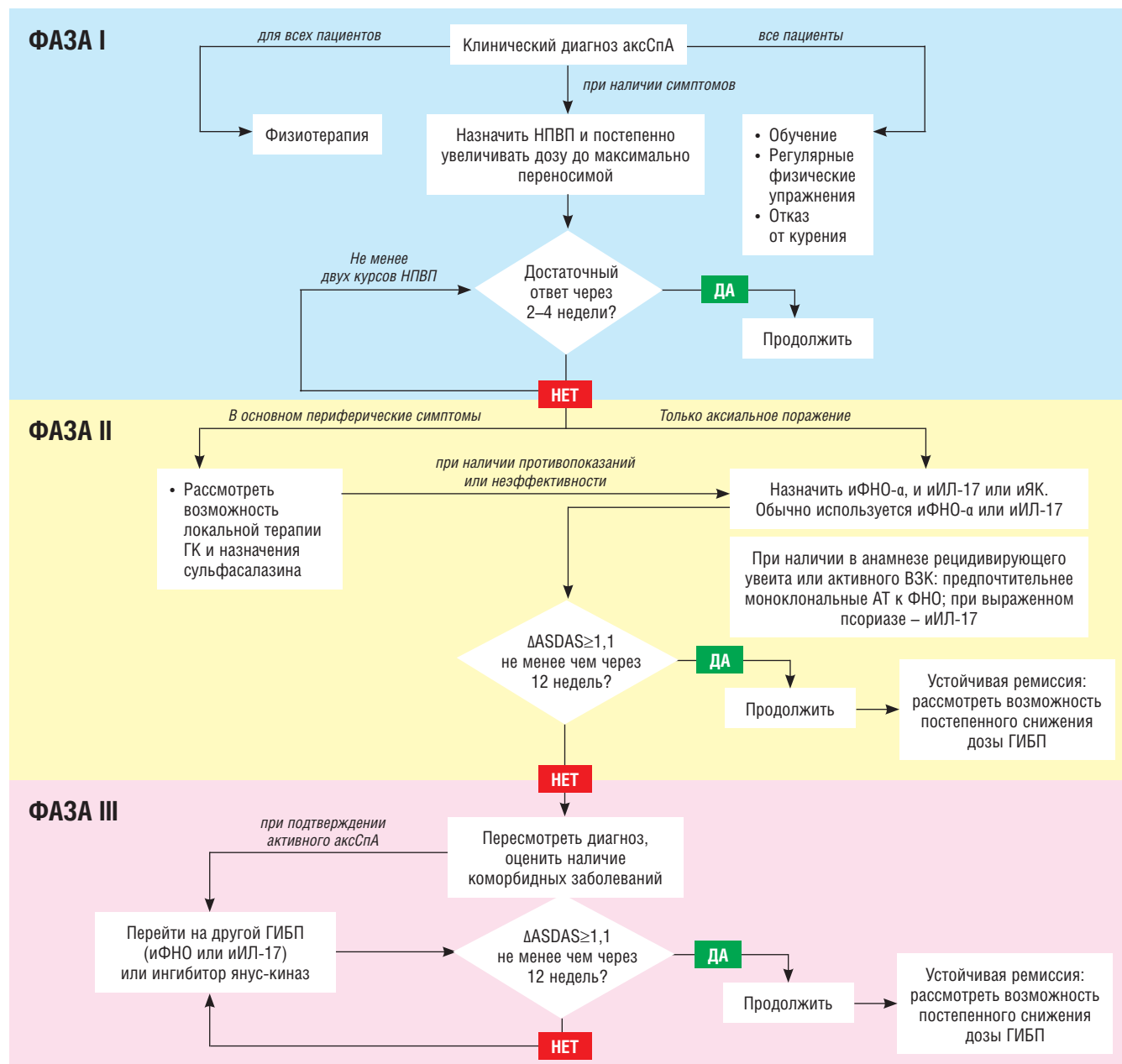


Рис. 1. Алгоритм, основанный на рекомендациях ASAS/EULAR по ведению больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА): НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-17 – ингибиторы интерлейкина 17; иЯК – ингибиторы Янус-киназ; ВЗК – воспалительное заболевание кишечника; АТ – антитела; ФНО – фактор некроза опухоли; ASDAS – Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

пор нет высокодостоверных и убедительных доказательств преимущества лечения заболевания на ранних стадиях, результаты ряда работ свидетельствуют о пользе раннего подтверждения диагноза и быстрого начала терапии за счет влияния на долгосрочные исходы. В этой связи тезис-рекомендация «диагноз должен быть установлен, а лечение начато как можно раньше», включенный во французские КР по ведению больных аксСпА, выглядит обоснованным и необходимым [20].

Подходы к мониторингу больных аксСпА суммированы в рекомендации 2. Он должен включать оценку различных проявлений заболевания в основных областях, которые были выбраны ревматологом и пациентом как наиболее важные. За последнюю декаду было показано, что индекс ASDAS

является наиболее подходящим инструментом для оценки активности заболевания. Поэтому его рекомендуется использовать при наблюдении за пациентами с аксСпА. Помимо этого, в процессе мониторинга следует учитывать выраженность субъективной симптоматики (боль, скованность, функциональный статус), наличие артрита, энтезитов, подвижность позвоночника и тазобедренных суставов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника – важный метод объективизации воспаления. В то же время ASAS пока не рекомендует использовать МРТ для мониторинга в повседневной практике, поскольку ее ценность для этой цели все еще не ясна, а частое использование считается нецелесообразным из-за высокой стоимости. Однако при возникновении

сомнений относительно происхождения жалоб или наличия воспалительной активности МРТ может помочь в принятии терапевтического решения. Структурные повреждения в аксиальном скелете должны оцениваться с помощью рентгенографии, т. к. их выявление имеет прогностическое значение в отношении более высокого риска прогрессирования заболевания. Учитывая медленные темпы развития рентгенологических изменений, исследования следует проводить с интервалами не менее 2 лет. Предложение об индивидуальном выборе частоты мониторинга в зависимости от симптомов и степени тяжести заболевания, проводимого лечения представляется неприемлемым для использования в российских условиях с учетом необходимости разработки стандартов медицинской помощи. Более того, согласно концепции «лечение до достижения цели», предложенной еще в 2014 г., при высокоактивном заболевании пациенты должны наблюдаться часто — ежемесячно или 1 раз в 3 мес., в то время как при низкой активности или ремиссии последующие осмотры могут проводиться 1 раз в 6–12 мес., что позволяет унифицировать подход к мониторингу аксСпА [21].

Исходя из подходов к мониторингу, обозначенных в *рекомендации 2*, проблемы и способы их решения, описанные в *рекомендации 15*, кажутся избыточными.

Безусловно, выбранная цель лечения должна служить ориентиром и приводить к усилению терапии в случае, если врач и пациент убеждены в наличии сохраняющейся или остаточной воспалительной активности, а другие факторы, которые могут повлиять на оценку активности, такие как, например, фибромиалгия или другие коморбидные/сопутствующие заболевания, не препятствуют интенсификации лечения. Отсутствие в настоящее время определения или набора общепринятых критериев ремиссии аксСпА создает определенные трудности в формулировании цели лечения. Тем не менее, как и при другой хронической патологии, достижение клинической ремиссии или низкого уровня активности заболевания с учетом различных компонентов болезни (аксиальных, периферических и внескелетных проявлений) может быть вектором, в направлении которого следует двигаться. В последнее время появляется все больше доказательств того, что неактивное заболевание, определяемое как ASDAS < 1,3, можно считать основной целью лечения с долгосрочными последствиями [22]. С нашей точки зрения, в *рекомендации 3* не хватает тактики действий врача после достижения цели терапии. Логично предположить, что необходимо обеспечить регулярное индивидуальное наблюдение за пациентом для поддержания достигнутой цели.

Несмотря на сложности оценки эффективности образовательных программ и физических упражнений, в основном связанные с невозможностью устранения воздействия сопутствующих вмешательств, а также с разнообразием содержания и способов предоставления образовательных материалов, нефармакологические методы лечения остаются краеугольным камнем в ведении пациентов с аксСпА [23]. Было показано, что больные, которые получили информацию о заболевании и самостоятельном выполнении физических упражнений имели, статистически значимо лучшие показатели по индексам BASDAI и BASFI (Bath Functional Index Ankylosing Spondylitis), а также по уровню общей боли, общей оценке активности заболевания пациентом и качеству жизни по ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) [24]. Важно, что фи-

зические упражнения продемонстрировали преимущества по влиянию на исходы заболевания независимо от фармакологического лечения. Подчеркивается, что приверженность физическим упражнениям, которые проводятся под наблюдением врача, выше, чем тем, которые выполняются в домашних условиях. Таким образом, *рекомендация 4* поддерживает мнение о том, что образовательные программы и занятия лечебной физкультурой могут способствовать достижению конкретных целей, в связи с чем должны восприниматься как необходимое дополнение к фармакологической терапии. Следует обратить внимание на то, что другие нефармакологические вмешательства представляют собой чрезвычайно разнородный набор методов лечения, имеющих мало доказательств в пользу их применения при аксСпА [8, 23].

Рекомендация 5 закрепляет за НПВП лидерство в качестве препаратов первой линии лечения аксСпА (рис. 1). Лечение НПВП часто бывает достаточным для контроля активности заболевания. Эксперты поддерживают непрерывный прием НПВП только в том случае, если это нужно для контроля симптомов заболевания. При отсутствии такой необходимости их постоянный прием не рекомендуется, в этом случае предлагается отдавать предпочтение лечению НПВП по требованию. В свете противоречивых данных о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование аксСпА и опасений по поводу возможных нежелательных явлений (НЯ) данная рекомендация весьма оправдана. В то же время нельзя не согласиться с мнением J. Braun и соавт. [25], которые указали на то, что на связь между приемом НПВП и сердечно-сосудистыми событиями (ССС) могут существенно влиять показания к их назначению. Действительно НПВП повышают риск СССР у лиц, длительно принимающих их в качестве анальгетиков, но они могут снижать этот риск у больных, использующих их в качестве противовоспалительных препаратов. Более того, в двух крупных независимых исследованиях не высокий, а низкий уровень применения НПВП ассоциировался с увеличением риска смертности у больных АС. Аналогичные результаты были опубликованы и для ревматоидного артрита. Регистрационные данные, полученные из крупной ревматологической базы данных Великобритании, показали более низкую частоту СССР в когорте, применявшей НПВП [25]. Отсутствие в комментариях к рекомендации пояснений к предложению принимать НПВП «в максимальной дозе с учетом риска и пользы» может некорректно восприниматься в первую очередь пациентским сообществом. Предполагаем, что речь идет о максимально разрешенных терапевтических дозах, т. к. именно эти дозы обладают оптимальным профилактическим лечебным действием у большей части больных. В ряде случаев под максимальной дозой может пониматься максимально переносимая пациентом доза препарата, но не превышающая порог максимальной терапевтической дозировки.

Подход к лечению боли при аксСпА и других ревматических заболеваниях остается сложной проблемой, особенно при отсутствии явных признаков сохраняющегося воспаления. В связи с этим *рекомендация 6*, касающаяся назначения анальгетиков и опиоидов, имеет самый низкий уровень согласованности в большей степени из-за недоказанной эффективности и развития привыкания на фоне наркотических анальгетиков.

Учитывая НЯ, связанные с длительным системным использованием глюкокортикоидов (ГК), и ограниченную

эффективность их краткосрочного применения при аксСпА с преимущественно аксиальным поражением, место этих лекарственных препаратов ограничивается локальными внутрисуставными или периартикулярными инъекциями при периферическом артрите и энтезитах. Считаем обоснованной рекомендацию экспертов ACR/SAA (Spondylitis Association of America)/SPARTAN (Spondyloarthritis Research and Treatment Network), которые не поддерживают локальное введение ГК в область ахиллова, подколенного сухожилий и сухожилия четырехглавой мышцы бедра в связи с высоким риском их разрыва [26].

Хорошо известно, что синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) неэффективны в лечении аксиальных симптомов и энтезитов у пациентов с аксСпА. Применение сБПВП может быть рассмотрено у пациентов с периферическим артритом, не отвечающим на НПВП и/или локальные ГК. Следует отметить, что научных данных по этому вопросу практически нет [20], а их применение экстраполируется из клинического опыта лечения периферического артрита при других заболеваниях. Необходимо учитывать, что некоторые сБПВП могут улучшать течение увеита, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и псориаза.

В рекомендациях 9, 10, 12 и 13 рассматриваются вопросы назначения и выбора генно-инженерных биологических (ГИБП) и таргетных сБПВП (тсБПВП). Рекомендуется обсуждать применение ГИБП и тсБПВП при сохраняющейся высокой активности аксСпА, несмотря на традиционное лечение. Более длительный опыт использования и более глубокие знания о безопасности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α и ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ-17) обусловили их преимущество в качестве препаратов первой линии, в том числе моноклональных антител к ФНО- α при увеите и ВЗК, а иИЛ-17 — при псориазе.

Помимо важности принятия решения о показании к назначению ГИБП или тсБПВП, важно оценивать их эффективность в процессе лечения. Предлагается продолжать терапию в прежнем объеме, если по крайней мере через 12 нед. от ее начала активность заболевания существенно снизилась, что доказывается клинически статистически значимым улучшением по ASDAS. В случае отсутствия эффекта следует рассмотреть вопрос о смене терапии.

В комментариях к рекомендациям эксперты высказывают свое отношение к наличию биоаналогов и их внедрению в клиническую практику, предлагая учитывать затраты на лечение и подчеркивая, что стоимость может определять выбор между оригинальным ГИБП и его биоаналогом, а также между иИЛ-17 и биоаналогом ингибитора ФНО- α . Диаметрально противоположную позицию в этом вопросе высказывают эксперты ACR/SAA/SPARTAN [27]. Взрослым со стабильным аксСпА, получающим оригинальный ингибитор ФНО- α , настоятельно рекомендуется продолжать лечение оригинальным препаратом вместо обязательного перехода на его биоаналог. Такая позиция объясняется возможностью увеличения риска дестабилизации состояния пациента, поэтому для перехода с оригинала на биоаналог должны быть веские основания. Несмотря на накопленный опыт, необходимы дополнительные данные о частоте потенциальных проблем, связанных с переключением пациентов с аксСпА с оригинальных ГИБП на их биоаналоги.

Отсутствие данных, демонстрирующих эффективность каких-либо схем переключения как внутри групп ГИБП

или тсБПВП, так и между различными группами препаратов, обосновало предложение использовать любую схему перехода с препарата на препарат, оставив все варианты возможными для практического применения (рис. 1).

С практической точки зрения, важной является рекомендация 13. Полученный за последние годы опыт показал, что отмена ГИБП на фоне достигнутой ремиссии часто приводит к новому обострению, в то время как оптимизация дозы дает хорошие отдаленные результаты. В связи с этим экспертная группа предложила не уменьшать дозу препарата, а увеличивать интервалы между его введениями, рассматривая такую возможность после достижения ремиссии/низкой активности заболевания длительностью не менее 6 мес. Следует учитывать, что практические результаты по оптимизации схемы лечения были получены при использовании ингибиторов ФНО- α , тогда как опыт в отношении иИЛ-17 отсутствует. Более того, изменение подхода к терапии должно сопровождаться постоянной оценкой состояния пациента. Предполагается, что «оптимизация» терапии может в конечном итоге привести к прекращению лечения ГИБП.

Не менее важной для практики является рекомендация 11, которая обосновывает пересмотр диагноза или повторную оценку коморбидных заболеваний при отсутствии эффекта от терапии первым ГИБП или тсБПВП.

Отсутствие решения, согласованного на основе консенсуса по вопросам хирургического лечения больных аксСпА, ограничивает формулирование рекомендаций по оперативному лечению показаниями к тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава и реконструктивным операциям позвоночника при наличии выраженных структурных изменений и деформаций соответственно.

В заключении следует отметить, что основанные на принципах доказательной медицины рекомендации предоставляют всем заинтересованным сторонам актуальную информацию о современных подходах к диагностике и лечению заболеваний, в частности рассмотренных в статье по ведению больных аксСпА. Отсутствие определенных знаний накладывает некоторые ограничения на четкость и однозначность формулировок. Тем не менее, обобщение предшествующего опыта и оптимизация подходов к ведению пациентов с аксСпА, могут быть имплементированы в разрабатываемые российские рекомендации с учетом особенностей отечественной системы здравоохранения.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы РК 125020501435-8 «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии».

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. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». [Federal Law No. 489-FZ dated 25.12.2018 "On the amendments to Article 40 of the Federal Law "On compulsory medical insurance in the Russian Federation" and the Federal Law "On the fundamentals of health protection of citizens in the Russian Federation" on issues of clinical guidelines" (In Russ.)]. URL: <https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812250098> (Accessed: 21st January 2025).
2. Об охране здоровья граждан в Российской Федерации: Подборка наиболее важных документов по запросу «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» (нормативно-правовые акты, формы, статьи, консультации экспертов и многое другое). [On the protection of citizens' health in the Russian Federation: A selection of the most important documents for the request "On the protection of citizens' health in the Russian Federation" (regulatory legal acts, forms, articles, expert consultations and much more) (In Russ.)]. URL: https://www.consultant.ru/law/podborki/ob_ohrane_zdorovya_grazhdan_v_rossijskoj_federacii/ (Accessed: 21st January 2025).
3. Малюгин СВ, Винокурова АА. Клинические рекомендации в системе регламентации оказания медицинской помощи в современной России: теоретическое представление и практические аспекты. *Lex Russica*. 2023;76(7):28-47. [Malyugin SV, Vinokurova AA. Clinical guidelines in the system of medical care in modern Russia: Theoretical statement and practical aspects. *Lex Russica*. 2023;76(7):28-47 (In Russ.)]. doi: 10.17803/1729-5920.2023.200.7.028-047
4. Андреева ИВ, Стецюк ОУ, Егорова ОА. Клинические рекомендации: что нужно знать практикующему врачу. *РМЖ*. 2020;5:21-25. [Andreeva IV, Stetsyuk OU, Egorova OA. Clinical guidelines: What the practitioner should know? *RMJ*. 2020;5:21-25 (In Russ.)].
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
6. 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
7. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
8. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
9. Choufani M, Kay J, Ermann J. Axial spondyloarthritis guidelines — aiming for maximum impact. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(4):251-260. doi: 10.1097/BOR.0000000000001020
10. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, Edwards CJ, Kvien TK, Kouloumas M, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
11. Seo MR, Yeo J, Park JW, Lee YA, Lee JH, Kang EH, et al.; Korean Society of Spondyloarthritis Research. Korean treatment recommendations for patients with axial spondyloarthritis. *Korean J Intern Med*. 2024;39(1):200. doi: 10.3904/kjim.2023.194.e1
12. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1455-1461. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178
13. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрлес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):513-519. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):513-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-513-519
14. Ramonda R, Marchesoni A, Carletto A, Bianchi G, Cutolo M, Ferraccioli G, et al.; ATLANTIS study group. Patient-reported impact of spondyloarthritis on work disability and working life: The ATLANTIS survey. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:78. doi: 10.1186/s13075-016-0977-2
15. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-788. doi: 10.1136/ard.2008.101501
16. Webers C, Nezam El-Din R, Beckers E, Been M, Vonkeman HE, van Tubergen A. Factors associated with treatment intensification in patients with axial spondyloarthritis and high disease activity in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(1):91-98. doi: 10.1093/rheumatology/kead634
17. Bolt JW, Aalbers CJ, Walet L, van Mens LJJ, van Denderen C, van der Horst-Bruinsma I, et al. Treatment decisions in axial spondyloarthritis daily clinical practice are more than treat-to-target. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(1):34-40. doi: 10.1093/rheumatology/kead155
18. Desthieux C, Molto A, Granger B, Saraux A, Fautrel B, Gossec L. Patient-physician discordance in global assessment in early spondyloarthritis and its change over time: The DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1661-1666. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208251
19. Feldtkeller E, Rudwaleit M, Zeidler H. Easy probability estimation of the diagnosis of early axial spondyloarthritis by summing up scores. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1648-1650. doi: 10.1093/rheumatology/ket176
20. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al.; French Society for Rheumatology (SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):6-14. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.002
21. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
22. Wendling D, Prati C, Sieper J. Disease activity in ankylosing spondylitis: The global therapeutic target. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1095-1096. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212363
23. Ortolan A, Webers C, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RB, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: A systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):142-152. doi: 10.1136/ard-2022-223297
24. Rodríguez-Lozano C, Juanola X, Cruz-Martínez J, Peña-Arréola A, Mulero J, Gratacós J, et al.; Spondyloarthropathies Study Group of the Spanish Society of Rheumatology. Outcome of an education and home-based exercise programme for patients with ankylosing spondylitis: A nationwide randomized study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):739-748.

25. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):285–288. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.012
26. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282–298. doi: 10.1002/art.39298
27. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(10):1285–1299. doi: 10.1002/acr.24025

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

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

Цитологическая таксономия хронической боли при ревматоидном артрите

А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук

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

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

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

Поступила 30.01.2025
Принята 06.03.2025



Каратеев Андрей Евгеньевич – дмн, заведующий
Лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма
ревматических заболеваний

Хроническая боль — основное проявление ревматоидного артрита (РА), во многом определяющее тяжесть страданий и функциональных нарушений. Хотя появление болевых ощущений при РА прежде всего связано с аутоиммунным воспалением, тем не менее, они могут сохраняться на фоне низкой активности и даже ремиссии заболевания. Это заставляет искать причины и особенности развития хронической боли при РА. Представляется, что классификация типов боли при РА может помочь в персонализации подходов для ее медикаментозного контроля. В этом плане большой интерес вызывает оценка взаимосвязи боли и клеточного состава (патотипа) синовита при РА. Известны три основных патотипа: лимфоидный (с преобладанием Т- и В-лимфоцитов, плазмочитов); миелоидный или диффузно-миелоидный (с преобладанием макрофагов, моноцитов, гранулоцитов); пауцииммунный (в основном состоящий из фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС)). Для лимфоидного патотипа характерна высокая позитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, выраженная активность РА и интенсивная боль, в т. ч. связанная с полинейропатией и дисфункциональными нарушениями; для миелоидного — менее выраженная активность и локальная ноцицептивная боль; для пауцииммунного — умеренно выраженная боль и периферическая гипералгезия на фоне умеренной/низкой активности болезни. Последний вариант может определять хроническую боль при серонегативном РА и на поздних стадиях заболевания, при которых отмечаются выраженные структурные изменения. В настоящее время нет однозначного представления о медикаментозных подходах для разных патотипов синовита при РА. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о целесообразности применения при лимфоидном патотипе ингибиторов CD20 (ритуксимаб) и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6, при миелоидном — ингибиторов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α . В настоящее время идут активные разработки препаратов для воздействия на ФПС. Данные отдельных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности при пауцииммунном патотипе ингибиторов ИЛ-6.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая боль, синовит, патотипы, фибробластоподобный синовиоцит

Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ. Цитологическая таксономия хронической боли при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):138–145.

CYTOLOGICAL TAXONOMY OF CHRONIC PAIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A BRIEF DESCRIPTIVE REVIEW

Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk

Chronic pain is the main manifestation of rheumatoid arthritis (RA), determining the severity of suffering and functional impairment. Although pain in RA is primarily associated with autoimmune inflammation, it can persist against the background of low activity and even remission of the disease. This makes it necessary to search for the causes and peculiarities of the development of chronic pain in RA. It seems that the classification of pain types in RA can help in personalizing approaches to its medication control. In this regard, the evaluation of the relationship between pain and the cellular composition (pathotype) of synovitis in RA is of great interest. Three main pathotypes are known: lymphoid (with predominance of T and B lymphocytes, plasmocytes), myeloid or diffuse-myeloid (with predominance of macrophages, monocytes, granulocytes) and pauci-immune (mainly consisting of fibroblast-like synoviocytes (FLS)). The lymphoid pathotype is characterised by high positivity for rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies, severe RA activity and intense pain, including that associated with polyneuropathy and dysfunctional disorders; the myeloid pathotype is characterized by less severe activity and local nociceptive pain; the pauci-immune pathotype is characterized by moderately severe pain and peripheral hyperalgesia against a background of moderate/low disease activity. The last pathotype can determine chronic pain in seronegative RA and at late stages of the disease, in which marked structural

changes are noted. Currently, there is no clear view on drug approaches for the different pathotypes of synovitis in RA. There is limited evidence for the use of CD20 inhibitors (rituximab) and interleukin (IL) 6 inhibitors in the lymphoid pathotype, and IL-6 and tumour necrosis factor α inhibitors in the myeloid pathotype. Currently, active development of drugs to target FLS is underway. The data of some studies indicate higher efficacy of IL-6 inhibitors in pauci-immune pathotype.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic pain, synovitis, pathotypes, fibroblast-like synoviocyte

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu. Cytological taxonomy of chronic pain in rheumatoid arthritis: A brief descriptive review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):138–145 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-138-145

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное системное аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), разработка действенного лечения которого до настоящего времени представляет серьезную проблему для медицинской науки. Хотя в распоряжении ревматологов имеется большое число фармакологических средств, способных воздействовать на основные патогенетические механизмы развития этой болезни — такие как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы янус-киназ (иJAK, Janus kinase), тем не менее, полного терапевтического успеха при РА удастся добиться лишь примерно у 50–60% пациентов. Неудачи терапии заставили ведущих экспертов обсуждать тему «сложного для лечения» (D2T, difficult-to-treat) РА, к которому относят случаи неэффективности как минимум двух последовательно назначенных ГИБП с разным механизмом действия или иJAK. К данной категории могут быть отнесены 10–15% больных РА [1–3].

Одной из ведущих проблем, определяющих недостаточный ответ на терапию при РА, является сложность эффективного контроля наиболее тягостных симптомов РА, описываемых как «параметры, оцениваемые самим пациентом» (ПОСП) — боли, утомляемости, нарушения функции, психоэмоциональных проблем, инсомнии и др. Ведущее значение среди ПОСП принадлежит, несомненно, хронической боли, которая вносит наибольший негативный вклад в ухудшение самочувствия пациентов с РА, тем самым определяя субъективную составляющую активности болезни [4, 5].

По данным серии исследований, не менее половины больных РА испытывают умеренную или выраженную боль (≥ 4 баллов по числовой рейтинговой шкале или ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), 50–60% пациентов нуждаются в регулярном использовании анальгетиков, в основном нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [6–8].

Боль при РА имеет сложный патогенез, который включает не только активацию и сенсибилизацию периферических болевых рецепторов за счет аутоиммунного воспаления, но и прямое повреждение элементов соматосенсорной системы, а также развития системной гиперчувствительности и ноцицептивной дисфункции. Этим объясняется феномен «невоспалительной» боли — сохранение болевых ощущений у пациентов с РА, у которых удачно подобранная патогенетическая терапия позволила добиться значительного снижения воспалительной активности [9–11]. Согласно данным серии исследований, частота «резидуальной» боли у пациентов с РА, достигших ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА), колеблется от 12,5 до 47,3% [12, 13]. При этом у 20–25% пациентов с РА имеется клиника распространенной боли или типичная картина фибромиалгии [10, 14].

Очевидно, что успешное лечение боли при РА возможно лишь при четком понимании ее природы,

что делает возможным эффективную персонификацию терапевтических подходов. И здесь очень важным представляется поиск объективного биологического маркера, который позволил бы провести систематизацию боли в зависимости от преобладающего механизма развития, ее клинических характеристик и целесообразности применения тех или иных фармакологических и нефармакологических методов терапии [15].

Таким маркером может стать гистологическая картина синовиальной оболочки (СО) пораженных суставов, отражающая характер и этапы развития иммунопатологического процесса при РА [16]. Так, на ранней стадии заболевания выделяют как минимум три варианта синовита, представленные преимущественно лимфомиелоидной, миелоидной и пауцииммунной инфильтрацией. При этом каждый из соответствующих патотипов РА характеризуется особенностями как локальных, так и системных проявлений заболевания [17].

Лимфоциты и боль

Лимфоидная инфильтрация СО, представленная основными типами лимфоцитов (ЛФЦ) — Т-клетками ($CD4^+$ и $CD8^+$), В-клетками ($CD20$, $CD19$) и плазмócитами ($CD138$), — является специфическим проявлением аутоиммунного процесса, характерного для РА. Т-хелперы ($CD4^+$), отвечающие за развитие неспецифических ($Th1$, $Th2$, T helpers) и особенно аутоиммунных реакций ($Th17$), играют ключевую роль в патогенезе ранних стадий РА. Активация $CD4^+$ происходит при контакте с антиген-презентирующими клетками (АПК; дендритными клетками, макрофагами, юными В-ЛФЦ), представляющими аутоантигены, источником которых являются подвергшиеся посттравматическим изменениям (цитруллинирование, карбонилирование) белки соединительной ткани. Избыточная адаптивная реакция иммунной системы, возникающая на фоне врожденных дефектов иммунной регуляции (носительство генов «общего эпитопа» HLA-DR, особенно *HLA-DRB1*01* и *HLA-DRB1*04*, дефицит Т-регуляторных клеток — $CD4^+FOXP3^+T_{reg}$), приводит к неконтролируемому синтезу аутоантител к цитруллинированным пептидам (таких, как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)) и Fc-фрагменту IgG (ревматоидный фактор (РФ)) [18–21].

Фиксация аутоантител на поверхности клеток СО сопровождается активацией комплемента, металлопротеиназ, хемотаксисом и атакой цитотоксических Т-ЛФЦ ($CD8^+$), клеток моноцитарного и миелоидного ряда (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов). Разрушенные в ходе аутоиммунной агрессии клетки и межклеточный матрикс (МКМ) формируют пул клеточных «обломков» (молекулярный комплекс повреждения (DAMP, damage-associated molecular pattern)), вызывающий мощную вторичную стимуляцию иммунной системы, с каскадной гиперпродукцией

цитокинов и локальной пролиферацией лимфоидной ткани [18, 22, 23].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование и РНК-секвенирование позволяют выделить как минимум по четыре типа Т- и В-ЛФЦ, составляющих лимфоидный инфильтрат СО при РА. Для Т-ЛФЦ это хелперы (CD4⁺), цитотоксические клетки (CD8⁺), Т-клетки памяти (CD4⁺CCR7⁺) и T_{рег} (CD4⁺FOXP3⁺); для В-ЛФЦ — наивные В-клетки, В-клетки памяти (CD27⁺), аутоиммунно-ассоциированные В-клетки (ABC, autoimmunity-associated B cells; продуцирующие аутоантитела) и плазмобласты/плазмоциты (CD27⁺⁺, CD138⁺). Кроме этого, лимфоидная составляющая синовита при РА включает натуральные киллеры (NK, natural killers) в виде двух субтипов — CD16, CD56^{bright} и CD16⁻, CD56^{dim} [16, 17, 24].

Большая масса продуцентов аутоантител — ABC и плазмоциты — поддерживают высокий уровень аутоиммунной агрессии и системного воспаления, сопровождающегося гиперпродукцией цитокинов (ИЛ-1β, фактор некроза опухоли (ФНО) α, ИЛ-6, ИЛ-17, интерферон (ИНФ) γ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др.), хемокинов (CXCL8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL10 и др.), медиаторов воспаления — простагландина (ПГ) E2, лейкотриена (ЛТ) B4, фактора роста нервов (ФРН), брадикинина, субстанции Р и др. В сочетании с DAMP эти биологически активные субстанции формируют «воспалительный суп», в который оказываются погруженными ноцицепторы, широко представленные в СО и надкостнице. Таким образом, ассоциированный с лимфоидной инфильтрацией воспалительный процесс сопровождается мощной ноцицептивной афферентацией, которую усиливает гиперсенсибилизация болевых рецепторов, вызванная DAMP, цитокинами и медиаторами воспаления [25, 26].

Помимо аутоиммунной агрессии, боль при лимфоидной инфильтрации может возникать вследствие синтеза провоспалительных цитокинов Т-ЛФЦ в процессе их активации и взаимодействия с макрофагами и В-ЛФЦ. Так, Th1 и Th17 продуцируют такие цитокины, как ФНО-α, ИЛ-17, ИНФ-γ и ГМ-КСФ, способные вызывать стойкую активацию и сенсибилизацию болевых рецепторов [19–21].

В классической работе F. Humby и соавт., которые оценили цитологический состав биоптата СО у 144 пациентов с ранним РА, число пациентов с лимфомиелоидной инфильтрацией составило 39%. У этих лиц существенно чаще отмечались серопозитивность по АЦЦП и наиболее яркая клиника болезни: оценка активности болезни пациентом по ВАШ — 67,6±24,0 мм; DAS28 (Disease Activity Score 28) — 6,2±1,3; С-реактивный белок (СРБ) — 28,4±33,1 мг/л [17]. Сходные данные были получены в недавно опубликованном исследовании L. De Stefano и соавт., сравнивших гистологические и ИГХ параметры биоптатов СО у 43 РФ- и АЦЦП-позитивных и 35 серонегативных пациентов с РА. Первая группа характеризовалась более высокой активностью и большей частотой лимфомиелоидной инфильтрации, сопровождающейся высоким уровнем CXCL13 (хемоаттрактант В-ЛФЦ) [27].

Системное аутоиммунное воспаление, поддерживаемое большим объемом активной эктопической лимфоидной ткани в синовии, способствует «подключению» центральных механизмов формирования хронической боли. Стойкая периферическая ноцицептивная афферентация приводит к накоплению в периневральном пространстве

ионов K⁺, Ca²⁺ и нейротрансмиттеров, что запускает реакцию нейроглии в виде «асептического нейронального воспаления». При этом повышение плазменной концентрации цитокинов (в частности ИЛ-6) способно оказывать дополнительное активирующее влияние на резидентные макрофаги и астроциты глиальной ткани. Провоспалительный сигнал от цитокинов передается через гематоэнцефалический барьер путем взаимодействия последних с рецепторами эндотелия vasa nervorum. Активация глиальных клеток (которые становятся источником провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления) и стойкая деполяризация мембраны аксонов, связанная с болевой афферентацией, приводят к нейропластическим изменениям — открытию потенциал- (VGSCs, VGKCs, VGCCs) и лигандзависимых (NMDA, AMPA, P2X, P2Y) трансмембранных ионных каналов. Это сопровождается снижением трансмембранного потенциала действия и повышением чувствительности нейронов ноцицептивной системы к периферическим стимулам (феномен центральной сенсибилизации) [25, 26, 28].

Следует также учесть возможность развития аутоиммунной атаки на нервные клетки. Так, в последнее время активно обсуждается роль ткань-специфических аутоантител (таких как анти-NMDAR, анти-GlyR, анти-AQP4 и др.) и хронического воспаления в развитии наиболее распространенных расстройств ноцицептивной системы — т. н. «аутоиммунного автономного дисфункционального синдрома», включающего фибромиалгию (ФМ), миалгический энцефаломиелит (синдром хронической усталости), комплексный региональный болевой синдром и др. [29–31]. При этом распространенность дисфункциональных нарушений при РА значительно выше в сравнении с популяцией. Так, проведенный S.J. Duffield и соавт. [14] метаанализ 29 исследований показал, что частота ФМ при РА достигает 21%. Наличие этого заболевания ассоциировалось со значительно более высокой интенсивностью боли и уровнем активности РА по DAS28. При этом популяционная распространенность ФМ составляет всего 2–3%.

Прямое повреждение соматосенсорной системы при РА, сопровождающееся развитием полиневропатии, может быть характерным проявлением системного ревматоидного васкулита с вовлечением vasa nervorum [32, 33]. Роль аутоиммунного процесса и В-ЛФЦ в развитии данной патологии подтверждается эффективностью анти-CD20 препарата ритуксимаба (РТМ) при различных аутоиммунных невропатиях [34].

Моноциты и боль

Клетки моноцитарного ряда, прежде всего резидентные макрофаги синовиальной ткани, являются первым звеном развития аутоиммунного процесса при РА. В норме резидентные макрофаги (CD68/CD163) формируют плотную выстилку синовии, выполняя принципиально важную функцию регуляторов гомеостаза и неспецифического иммунного барьера. В дебюте РА эти клетки выступают в роли ведущего АПК, осуществляют фагоцитоз цитруллинированных и карбонилированных белков соединительной ткани, а затем представляют антигенные компоненты последних в связке с белками главного комплекса гистосовместимости и рецепторами CD80/CD86 для активации (ко-стимуляции) Т-хелперов (Th1). Взаимодействие макрофагов с клеточным детритом (DAMP) осуществляется

через Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll like receptors). При этом активация резидентных макрофагов сопровождается синтезом ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов. Последние — CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и CXCL13 — являются мощными хемоаттрактантами, вызывающими направленное перемещение в область формирующегося воспаления моноцитов и миелоидных клеток (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов) периферической крови [18, 35–37].

Моноциты, в свою очередь, дифференцируются в классические (CD14⁺, CD16⁻) и промежуточные (CD14⁺, CD16⁺) М1-макрофаги — центральную фигуру на поле неспецифического воспаления, один из наиболее важных компонентов паннуса и источников провоспалительных цитокинов. Формирование инфламмасом (NLRP1, 3, 4) позволяет М1-макрофагам продуцировать большое количество ИЛ-1 β ; помимо этого, они становятся основным источником синтеза ФНО- α и ИЛ-6. Моноциты и клетки миелоидного ряда под воздействием провоспалительных цитокинов осуществляют продукцию основных провоспалительных медиаторов — ПГ Е2, ЛТ В4, ФРН, фосфатидилинозитола (ФИТ), 5-гидроксизикозотетраеновой кислоты (5(S)-HETE, 5-hydroxyeicosatetraenoic acid) и др. [18, 35–37].

Эти субстанции являются мощными аллогенами. Прямая активация ноцицепторов происходит при их контакте с расположенными на мембране аксона рецепторами и последующим запуском соответствующих внутриклеточных сигнальных путей (ВСП): ИЛ-1 β (ось IL-1 β R — p38/MAPK), ФНО- α (ось TNFR1 — p38/MAPK), ПГ Е2 (ось EP1-4 — PKA/PKC), ЛТ В4 (ось BLT1 — PKC), ФРН (ось TRKA — p38, PI3K/SRC), ФИТ (ось PtdIns(4,5)P2 — DAG/Ins(1,4,5) P3), брадикинин (ось B2R — PKC). Соответственно, трансдукция афферентного сигнала осуществляется путем активации указанными выше ВСП трансмембранных ионных каналов — TRPV1 (ваниллоидного рецептора), TRPA1, Na_v1.8 и Na_v1.9, открытие которых определяет перемещение ионов Na⁺ внутрь аксона [4, 37].

Помимо прямой активации болевых рецепторов, как было отмечено выше, провоспалительные цитокины, хемокины и медиаторы вызывают их сенситизацию, снижающую болевой порог и способствующую усилению интенсивности болевых ощущений.

Однако формирование миелоидной инфильтрации СО при РА носит в целом неспецифический характер. При лимфомиелоидном патотипе синовита, когда имеется интенсивная продукция аутоантител, в частности АЦЦП и РФ, стимулированными Th17 В-клетками (АВС и плазматическими), активность моноцитов и миелоидных клеток постоянно «подстегивается» интенсивным аутоиммунным процессом. Однако при отсутствии выраженной активации лимфоидной ткани (в классическом варианте — при серонегативном РА) миелоидный инфильтрат менее агрессивен. Подтверждением этого является упомянутая выше работа F. Humby и соавт. [17]. Среди 144 обследованных пациентов с ранним РА 34% имели диффузно-миелоидный патотип. Этот вариант РА сопровождался менее высокой системной активностью в сравнении с лимфомиелоидным патотипом: оценка активности болезни пациентом по ВАШ составила 62,9 $\pm$ 26,2 мм, DAS28 — 5,3 $\pm$ 1,5, СРБ — 13,3 $\pm$ 19,3 мг/л.

Необходимо отметить, что макрофаги являются одними из главных эффекторных клеток при остеоартрите (ОА).

В серии работ обсуждается роль активации этих клеток и их поляризации с сторону преобладания «классических» (М1) над «альтернативными» (М2) как одного из центральных элементов персистенции синовита и развития хронической боли при этом заболевании. Важную роль в данном процессе играет DAMP (прежде всего выполняющие роль аутоантигенов «обломки» коллагена), вызывающий активацию TLR₁₋₄-макрофагов через ось NF- κ B/IKK [38–40]. Очевидно, что данный механизм может иметь серьезное значение и для развития хронической боли у пациентов с РА, у которых остеодеструктивный процесс приводит к грубым деформациям суставов («вторичный ОА») и может способствовать сохранению симптомов даже при подавлении системного аутоиммунного воспаления.

Синовиальные фибробласты и боль

Как было отмечено выше, одной из серьезных проблем ведения пациентов с РА является определение причин и методов терапевтического воздействия при «резидуальной», «невоспалительной» боли, которая сохраняется даже при достижении формальной ремиссии/НВА. В настоящее время многие эксперты связывают этот феномен с субъективным изменением восприятия боли, гиперчувствительностью ноцицептивной системы, вызванной центральной сенситизацией, и ее крайним клиническим выражением — ФМ, а также психоэмоциональными нарушениями (депрессией, тревогой, катастрофизацией) [11–13]. Однако данная проблема может иметь под собой и вполне объективную причину. Это особый патотип синовита, характеризующийся относительно низкой выраженностью воспаления и преобладанием в составе инфильтрата особой популяцией клеток — фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС) [24].

Это клетки мезенхимального происхождения, имеющие много общего с фибробластами, в частности обладающие способностью синтезировать несколько типов коллагена. В норме ФПС выполняют каркасную и метаболическую функцию, поддерживая устойчивость СО, синтезируя гиалуроновую кислоту и ряд протеогликанов — в частности люмбрицин, а также компоненты МКМ (фибронектин) [41, 42].

При РА ФПС под влиянием синтезируемых макрофагами и миелоидными клетками факторов роста — трансформирующего фактора роста (ТФР) и фактора роста фибробластов (ФРФ), а также провоспалительных цитокинов приобретают возможности активной пролиферации и инвазии в окружающие ткани. Последнее определяется способностью ФПС синтезировать металлопротеиназы (ММП-1, 3, 13), молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, кадгерин-1 и интегрины) и RANKL. ФПС вместе с макрофагами формирует основу паннуса, разрушающего субхондральную кость и хрящ. Ряд авторов сравнивает агрессивное поведение ФПС при РА, у которых значительно повышаются пролиферативный потенциал и устойчивость к апоптозу со свойствами опухолевой ткани [18, 43–45].

ИГХ позволяет выделить несколько фенотипов ФПС, экспрессирующих CD55, CD90 и CD248. Эти поверхностные белковые структуры дают возможность дифференцировать ФПС в клеточном инфильтрате [24, 44, 45].

ФПС становятся активными продуцентами цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17, ГМ-КСФ и др.), хемокинов

(MCP1, CCL5, CCL8, CXCL5, CXCL10, CXCL12 и др.), медиаторов воспаления (в т. ч. ПГ E2) и факторов роста — ТФР, ФРФ и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР). В свою очередь, локальное повышение концентрации СЭФР, связанное с гиперплазией ФПС, создает условия для неоангиогенеза с прорастанием в паннус тонких, хаотично ориентированных кровеносных сосудов [46–48]. Кроме этого, ФПС продуцируют хемоаттрактанты нервной ткани, такие как нетрин-4, вызывающие направленный рост аксонов в область паннуса. Разрастание тонких немиелинизированных С-волокон аксонов (спраутинг), синтезирующих нейротрофические факторы и медиаторы боли — ФРН, субстанцию Р, кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП) — существенно снижает болевой порог пораженного сустава. В этой ситуации интенсивная боль может возникать даже при низкой выраженности синовиального воспаления [46–48]. Это наглядно демонстрирует работа F. Humby и соавт. [17]: при пауцииммунном патотипе синовита (он был выявлен у 26,4% пациентов), характеризующимся преобладанием ФПС и низкой концентрацией лимфоидных элементов, отмечалась на 10–15% более низкая активность РА в сравнении с лимфомиелоидным и миелоидным патотипами: DAS28 — $4,9 \pm 1,4$, СРБ — $7,7 \pm 27,7$ мг/л. Однако субъективная оценка активности болезни пациентом была достаточно высокой: ВАШ — $58,1 \pm 25,8$.

В этом плане большой интерес представляет исследование Z. Bai и соавт. [48], оценивших с помощью искусственного интеллекта экспрессию 815 генов (РНК-секвенирование) в образцах биопсии 22 пациентов с ранним РА и низкой воспалительной активностью и 165 пациентов с поздними стадиями РА, перенесших эндопротезирование. Полученные данные показали ассоциацию боли с инфильтрацией ФПС, а также концентрацией нетрина-4 и КГРП.

Как и макрофаги, фибробласты и ФПС являются ведущей популяцией клеток, определяющих персистенцию синовита при ОА. Фибробласты выступают здесь в роли продуцентов ИЛ-1 β , ФНО- α и CXCL8, а также как АПК, поддерживающие активность Th1. Повышение плазменной концентрации ФРФ является предиктором деструкции хряща и более быстрого прогрессирования ОА. Кроме этого, ФПС активно синтезируют ПГ E2 и NO, определяя тем самым возбуждение и сенсибилизацию ноцицепторов [49–51]. Соответственно, при РА гиперплазия ФПС также способна поддерживать хроническую боль у пациентов с грубыми структурными изменениями, даже при отсутствии локальной и системной воспалительной активности [52].

Хроническая боль при ревматоидном артрите: выбор терапевтической «мишени»

Выделение патотипов синовита преследует цель оптимизации лечения. Это касается как снижения активности заболевания, так и устранения его основных симптомов. Можно предположить, что при преобладании лимфоидных элементов в качестве базисной терапии было бы целесообразно использовать анти-В-клеточную терапию (РТМ), при миелоидной инфильтрации — препараты, снижающие активность макрофагов (например, ингибиторы ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6). Примером такого подхода стало рандомизированное клиническое исследование (РКИ)

R4RA, в ходе которого оценивался результат лечения РТМ и тоцилизумабом (ТЦЗ) у 164 больных РА с недостаточной эффективностью ингибиторов ФНО- α в зависимости от гистологической характеристики синовита («бедный» или «богатый» В-клетками по данным РНК-секвенирования). Однако результаты РКИ не показали преимущества РТМ у пациентов с «богатой» В-ЛФЦ СО: число пациентов с динамикой CDAI (Clinical Disease Activity Index) $\geq 50\%$ (первичная конечная точка) через 16 недель составило 50% и 48% соответственно. В группе с «бедной» В-ЛФЦ СО ТЦЗ был существенно эффективнее ритуксимаба: число «ответчиков» составило 63% и 36% соответственно ($p=0,035$) [53].

Близкий результат был показан в двух РКИ — STRAP и STRAP-EU, — участниками которых стали 223 ГИБП-наивных пациента с РА, которым были назначены РТМ, ТЦЗ и этанерцепт (ЭТЦ), а результат оценивался исходя из гистологической характеристики СО. Как и в РКИ R4RA, «богатая» В-ЛФЦ СО не обеспечила более высокий эффект РТМ: достижение 20%-го улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, American College of Rheumatology) (первичная конечная точка) составило в данной подгруппе 68%, 78% и 70% соответственно. При оценке эффекта по разным патотипам синовита при использовании РТМ, ТЦЗ и ЭТЦ у пациентов с лимфомиелоидной инфильтрацией ACR20 был достигнут в 69%, 66% и 76% случаев, у пациентов с миелоидной инфильтрацией — в 59%, 67% и 50%, у пациентов с пауцииммунной инфильтрацией — в 50%, 83% и 46%. Динамика боли в среднем была выше в группе ТЦЗ: $-34,0$ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): $-41,0$; $-27,1$); $-46,5$ (95% ДИ: $-53,3$; $-39,7$) и $-38,2$ (95% ДИ: $-45,1$; $-31,4$) мм по ВАШ соответственно. Как видно из данных РКИ STRAP и STRAP-EU, ингибитор ИЛ-6 давал наилучший результат при пауцииммунном варианте синовита. Напротив, эффект РТМ и ЭТЦ в этой подгруппе оказался самым низким (рис. 1) [54].

Очень интересные данные в отношении действия ингибиторов ФНО- α были представлены в работе A. Nervani и соавт. [55], которые оценили действие цертулизумаба пегол (ЦЗМ) у 37 больных РА в зависимости от патотипа синовита. Через 12 нед. число «ответчиков» (снижение DAS28 $\geq 1,2$) составило при лимфоидной инфильтрации 83,3%, при миелоидной — 83,3%, при пауцииммунной — 28,6% ($p=0,022$). Любопытно, что при последнем варианте синовита выраженность боли исходно была выше: $63,9 \pm 27,9$; $54,7 \pm 25,2$ и $87,2 \pm 16,6$ мм по ВАШ. Динамика болевых ощущений при пауцииммунном варианте синовита также была самой низкой: уровень боли через 12 нед. терапии ЦЗМ составил $34,3 \pm 24,9$; $22,0 \pm 21,0$ и $67,2 \pm 24,6$ мм по ВАШ ($p=0,008$).

В настоящее время нет доступных препаратов, способных подавлять ФПС. Из имеющихся в распоряжении ревматологов лекарственных средств теоретически могут быть значимы ингибиторы ИЛ-6 и ингибиторы Янус-киназ, способные блокировать провоспалительные сигналы ИЛ-6 и ИНФ- γ , опосредованно стимулирующие активность этих клеток. Следует отметить, что, по данным ряда РКИ, использование ингибиторов ИЛ-6 позволяет эффективно снижать боль и психоэмоциональные нарушения при РА, в т. ч. у пациентов с низкой системной воспалительной активностью [56].

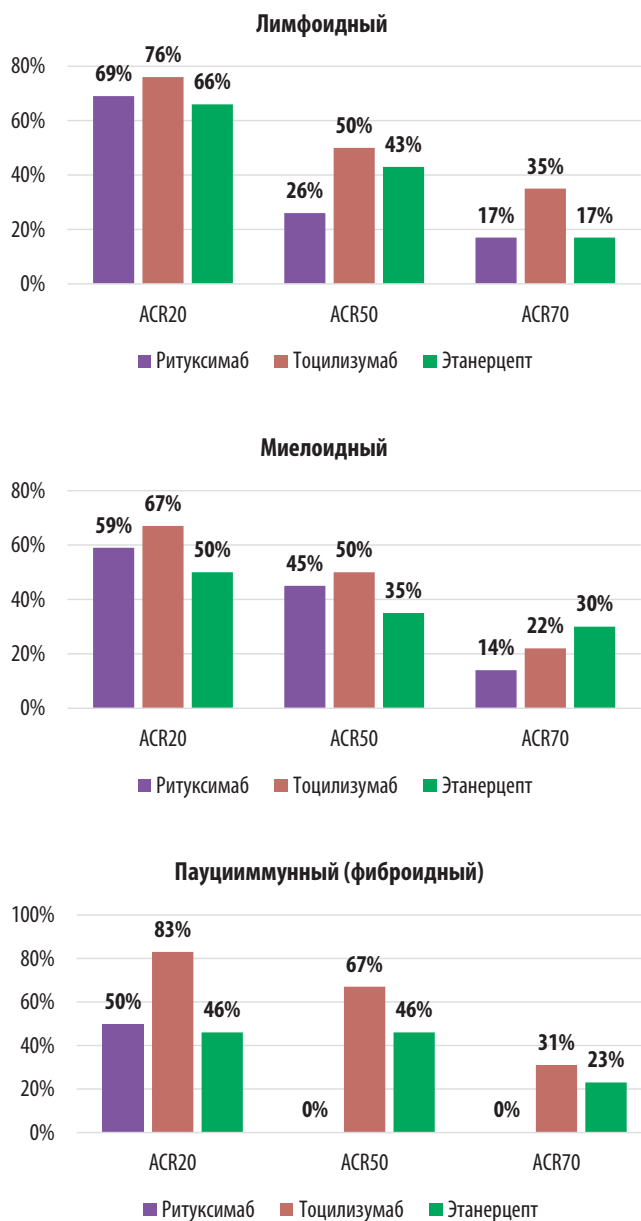


Рис. 1. Эффективность ритуксимаба, тоцилизумаба и этанерцепта при различных патотипах синовита при ревматоидном артрите, курс 16 недель (данные рандомизированных клинических исследований STRAP и STRAP-EU, адаптировано из [54]): ACR20, ACR50, ACR70 – 20%-е, 50%-е, 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology)

Определенный интерес для контроля боли, связанной с активностью ФПС, также может представлять сприфермин (rhFGF18, рекомбинантный ФРФ18), который обладает способностью нормализовать функцию фибробластов [57]. В последние годы были проведены РКИ, оценивающие эффективность сприфермина при ОА. Результаты их оказались неоднозначными, хотя данный препарат хорошо переносился и не вызывал серьезных нежелательных реакций. Два препарата, специально разработанные для блокады эффектов ФПС – ингибитор кадгерина 11 (RG6125), интегрин α -9 (ASP5094) – не показали действенного результата в ходе клинических испытаний [58, 59]. Однако поиск продолжается, и сегодня проводятся

исследования еще нескольких перспективных средств для терапевтического воздействия на ФПС – селициклиба (ингибитора циклинзависимой киназы CDK), ингибитора IRAK4 (PF-06650833) [58, 59] и ингибиторов Wnt-сигнального пути (в частности лорецививинта) [60].

Заключение

Оценка гистологической сигнатуры синовита при РА представляет большой интерес в плане обоснования выбора таргетной терапии. При этом лечение должно быть направлено не только на подавление активности заболевания, но и на эффективный контроль его основных клинических проявлений – прежде всего боли. В настоящее время могут быть выделены как минимум три патотипа поражения СО (рис. 2). Первый из них характеризуется преобладанием Т- и В-ЛФЦ; при этом отмечаются явная аутоиммунная агрессия, яркая клиническая картина и интенсивные болевые ощущения. Причиной развития хронической боли при лимфоидном патотипе является не только активный артрит, но и поражение нервной системы вследствие системного васкулита, а также связанная с системным воспалением дисфункция ноцицептивной системы. Второй патотип проявляется преобладанием моноцитарной и миелоидной инфильтрации; ключевой фигурой здесь выступают М1-макрофаги. В данном случае отмечается классическая ноцицептивная боль, связанная с локальным поражением сустава и околосуставных структур.

Преобладающие клетки		
Т- и В-лимфоциты, плазматические	Моноциты и гранулоциты	Фибробласто-подобные синовиоциты
Интенсивная боль, связанная с аутоиммунной агрессией на фоне высокой воспалительной активности при РФ+ и АЦЦП+ РА. Возможно развитие невропатической боли на фоне системного васкулита и дисфункциональной боли, связанной с влиянием системного воспаления на ноцицептивную систему.	Умеренная/выраженная локальная ноцицептивная боль, воспалительная гипералгезия на фоне умеренной воспалительной активности.	Умеренная/выраженная локальная боль на фоне умеренной/слабой воспалительной активности. Гипералгезия, связанная с неоангиогенезом и спраутингом нервных волокон. Характерна для серонегативного РА и поздних стадий заболевания с выраженными структурными изменениями.

Рис. 2. Таксономия хронической боли при ревматоидном артрите (РА) в зависимости от преобладающего клеточного состава синовита: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Третий вариант поражения СО связан с загадочными ФПС; при этом речь идет о локальной боли и выраженной гипералгезии на фоне умеренно или слабо выраженного локального и системного воспаления. Данный патотип представляется наиболее значимым при серонегативном РА и на поздних стадиях заболевания, когда имеются выраженные структурные изменения, но системная активность практически отсутствует.

В настоящее время нет четко обозначенной стратегии терапии в зависимости от патотипов синовита. Тем не менее, на основании имеющихся данных возможно предположить целесообразность назначения при лимфоидном варианте РТМ и ингибиторов ИЛ-6, при миелоидном — ингибиторов ФНО- α и ИЛ-6. Специфических подходов

для подавления активности ФПС пока не разработано, однако наилучшим образом при пауцииммунном варианте синовита зарекомендовали себя ингибиторы ИЛ-6.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263–227. [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. Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun*. 2020;110:102425. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102425
3. Hofman ZLM, Roodenrys NMT, Nikiphorou E, Kent AL, Nagy G, Welsing PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: What have we learned and what do we still need to learn? *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(1):65–73. doi: 10.1093/rheumatology/keae544
4. Rutter-Locher Z, Kirkham BW, Bannister K, Bennett DL, Buckley CD, Taams LS, et al. An interdisciplinary perspective on peripheral drivers of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(11):671–682. doi: 10.1038/s41584-024-01155-z
5. Alciati A, Di Carlo M, Siragusanu C, Palumbo A, Masala IF, Atzeni F. Effect of biological DMARDs and JAK inhibitors in pain of chronic inflammatory arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(10):1311–1322. doi: 10.1080/14712598.2022.2130243
6. Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, et al. Chronic pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
7. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Kang H, Yi E, Park Y, et al. Comparative disease burden in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis: Data from two Corrona registries. *Rheumatol Ther*. 2019;6(4):529–542. doi: 10.1007/s40744-019-00172-9
8. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Verordnung von Schmerzmitteln bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen in Deutschland: Eine Analyse von Abrechnungsdaten [Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis]. *Z Rheumatol*. 2021;80(3):243–250 (In German). doi: 10.1007/s00393-021-00962-z
9. Khot S, Tackley G, Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in RA? *Curr Rheumatol Rep*. 2024;26(12):403–413. doi: 10.1007/s11926-024-01159-4
10. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The biology of pain: Through the rheumatology lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(5):650–660. doi: 10.1002/art.42429
11. Azizoddin DR, Olmstead R, Anderson KA, Hirz AE, Irwin MR, Gholizadeh S, et al. Socioeconomic status, reserve capacity, and depressive symptoms predict pain in rheumatoid arthritis: An examination of the reserve capacity model. *BMC Rheumatol*. 2024;8(1):46. doi: 10.1186/s41927-024-00416-4
12. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
13. Motyl G, Krupka WM, Maślińska M. The problem of residual pain in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Reumatologia*. 2024;62(3):176–186. doi: 10.5114/reum/189779
14. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453–1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
15. Sharma SD, Bluett J. Towards personalized medicine in rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2024;16:89–114. doi: 10.2147/OARRR.S372610
16. Bykerk VP. Clinical implications of synovial tissue phenotypes in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;10:1093348. doi: 10.3389/fmed.2023.1093348
17. Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, Hackney JA, Barnes MR, Bombardieri M, et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):761–772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539
18. Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2022;55(12):2255–2270. doi: 10.1016/j.immuni.2022.11.009
19. Wang Z, Zhang J, An F, Zhang J, Meng X, Liu S, et al. The mechanism of dendritic cell-T cell crosstalk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):193. doi: 10.1186/s13075-023-03159-8
20. Gao A, Zhao W, Wu R, Su R, Jin R, Luo J, et al. Tissue-resident memory T cells: The key frontier in local synovitis memory of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2022;133:102950. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102950
21. Harris KM, Clements MA, Kwilas AJ, Watkins LR. T cell transgressions: Tales of T cell form and function in diverse disease states. *Int Rev Immunol*. 2022;41(5):475–516. doi: 10.1080/08830185.2021.1921764
22. Wu F, Gao J, Kang J, Wang X, Niu Q, Liu J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: Pathogenic mechanisms and treatment prospects. *Front Immunol*. 2021;12:750753. doi: 10.3389/fimmu.2021.750753
23. Singh A, Behl T, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Naved T, et al. Mechanistic insights into the role of B cells in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2021;99:108078. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108078
24. Asif Amin M, Fox DA, Ruth JH. Synovial cellular and molecular markers in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):385–393. doi: 10.1007/s00281-017-0631-3
25. Iyer P, Lee YC. Why it hurts: The mechanisms of pain in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47(2):229–244. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.008
26. McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 107(5)):94–101.
27. De Stefano L, Bugatti S, Mazzucchelli I, Rossi S, Xoxi B, Bozzalla Cassione E, et al. Synovial and serum B cell signature of autoantibody-negative rheumatoid arthritis vs autoantibody-positive rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(5):1322–1331. doi: 10.1093/rheumatology/kead378
28. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid

- arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
29. Mahroum N, Shoenfeld Y. Autoimmune autonomic dysfunction syndromes: Potential involvement and pathophysiology related to complex regional pain syndrome, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, silicone breast implant-related symptoms and post-COVID syndrome. *Pathophysiology.* 2022;29(3):414-425. doi: 10.3390/pathophysiology29030033
30. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: Syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain.* 2018;141(1):13-36. doi: 10.1093/brain/awx189
31. Noh ASM, Ismail CAN. A review on chronic pain in rheumatoid arthritis: A focus on activation of NR2B subunit of N-methyl-D-aspartate receptors. *Malays J Med Sci.* 2020;27(1):6-21. doi: 10.21315/mjms2020.27.1.2
32. Di Carlo M, Di Battista J, Cipolletta E, Okano T, Chiorrini R, Smerilli G, et al. Is active synovitis of metacarpophalangeal joints a neuropathic condition in rheumatoid arthritis patients? Results from an ultrasound study of palmar digital nerves. *J Clin Med.* 2024;13(6):1599. doi: 10.3390/jcm13061599
33. Naum R, Gwathmey KG. Autoimmune polyneuropathies. *Handb Clin Neurol.* 2023;195:587-608. doi: 10.1016/B978-0-323-98818-6.00004-2
34. Chaganti S, Hannaford A, Vucic S. Rituximab in chronic immune mediated neuropathies: A systematic review. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(8):621-627. doi: 10.1016/j.nmd.2022.05.013
35. Salnikova DI, Nikiforov NG, Postnov AY, Orekhov AN. Target role of monocytes as key cells of innate immunity in rheumatoid arthritis. *Diseases.* 2024;12(5):81. doi: 10.3390/diseases12050081
36. Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, Soldano S. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis. *Front Immunol.* 2022;13:867260. doi: 10.3389/fimmu.2022.867260
37. Vasconcelos DP, Jabangwe C, Lamghari M, Alves CJ. The neuro-immune interplay in joint pain: The role of macrophages. *Front Immunol.* 2022;13:812962. doi: 10.3389/fimmu.2022.812962
38. Zhao K, Ruan J, Nie L, Ye X, Li J. Effects of synovial macrophages in osteoarthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1164137. doi: 10.3389/fimmu.2023.1164137
39. Luo H, Li L, Han S, Liu T. The role of monocyte/macrophage chemokines in pathogenesis of osteoarthritis: A review. *Int J Immunogenet.* 2024;51(3):130-142. doi: 10.1111/iji.12664
40. Yuan Z, Jiang D, Yang M, Tao J, Hu X, Yang X, et al. Emerging roles of macrophage polarization in osteoarthritis: Mechanisms and therapeutic strategies. *Orthop Surg.* 2024;16(3):532-550. doi: 10.1111/os.13993
41. Maglaviceanu A, Wu B, Kapoor M. Fibroblast-like synoviocytes: Role in synovial fibrosis associated with osteoarthritis. *Wound Repair Regen.* 2021;29(4):642-649. doi: 10.1111/wrr.12939
42. Damerou A, Rosenow E, Alkhoury D, Buttgerit F, Gaber T. Fibrotic pathways and fibroblast-like synoviocyte phenotypes in osteoarthritis. *Front Immunol.* 2024;15:1385006. doi: 10.3389/fimmu.2024.1385006
43. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: Key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):233-255. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x
44. Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):316-333. doi: 10.1038/s41584-020-0413-5
45. Wu Z, Ma D, Yang H, Gao J, Zhang G, Xu K, et al. Fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: Surface markers and phenotypes. *Int Immunopharmacol.* 2021;93:107392. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107392
46. Mousavi MJ, Karami J, Aslani S, Tahmasebi MN, Vaziri AS, Jamshidi A, et al. Transformation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; from a friend to foe. *Auto Immun Highlights.* 2021;12(1):3. doi: 10.1186/s13317-020-00145-x
47. Dong F, Liu Y, Yan W, Meng Q, Song X, Cheng B, et al. Netrin-4: Focus on its role in axon guidance, tissue stability, angiogenesis and tumors. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(5):1663-1683. doi: 10.1007/s10571-022-01279-4
48. Bai Z, Bartelo N, Aslam M, Murphy EA, Hale CR, Blachere NE, et al. Synovial fibroblast gene expression is associated with sensory nerve growth and pain in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2024;16(742):eadk3506. doi: 10.1126/scitranslmed.adk3506
49. Han D, Fang Y, Tan X, Jiang H, Gong X, Wang X, et al. The emerging role of fibroblast-like synoviocytes-mediated synovitis in osteoarthritis: An update. *J Cell Mol Med.* 2020;24(17):9518-9532. doi: 10.1111/jcmm.15669
50. Zhang L, Xing R, Huang Z, Ding L, Zhang L, Li M, et al. Synovial fibrosis involvement in osteoarthritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:684389. doi: 10.3389/fmed.2021.684389
51. Wijesinghe SN, Ditchfield C, Flynn S, Agrawal J, Davis ET, Dajas-Bailador F, et al. Immunomodulation and fibroblast dynamics driving nociceptive joint pain within inflammatory synovium: Unravelling mechanisms for therapeutic advancements in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2024;32(11):1358-1370. doi: 10.1016/j.joca.2024.06.011
52. Boutet MA, Nerviani A, Fossati-Jimack L, Hands-Greenwood R, Ahmed M, Rivellesse F, et al. Comparative analysis of late-stage rheumatoid arthritis and osteoarthritis reveals shared histopathological features. *Osteoarthritis Cartilage.* 2024;32(2):166-176. doi: 10.1016/j.joca.2023.10.009
53. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellesse F, et al.; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10271):305-317. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2
54. Rivellesse F, Nerviani A, Giorli G, Warren L, Jaworska E, Bombardieri M, et al.; STRAP collaborative group. Stratification of biological therapies by pathobiology in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (STRAP and STRAP-EU): Two parallel, open-label, biopsy-driven, randomised trials. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(11):e648-e659. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00241-2
55. Nerviani A, Di Cicco M, Mahto A, Lliso-Ribera G, Rivellesse F, Thorborn G, et al. A pauci-immune synovial pathotype predicts inadequate response to TNF α -blockade in rheumatoid arthritis patients. *Front Immunol.* 2020;11:845. doi: 10.3389/fimmu.2020.00845
56. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
57. Siddiq MAB, Clegg D, Jansen TL, Rasker JJ. Emerging and new treatment options for knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2022;18(1):20-32. doi: 10.2174/157339711766621116111738
58. Tsaltan V, Firestein GS. Targeting fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67:102304. doi: 10.1016/j.coph.2022.102304
59. Qian H, Deng C, Chen S, Zhang X, He Y, Lan J, et al. Targeting pathogenic fibroblast-like synoviocyte subsets in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):103. doi: 10.1186/s13075-024-03343-4
60. Mueller AA, Zou AE, Marsh LJ, Kembler S, Nayar S, Watts GFM, et al. Wnt signaling drives stromal inflammation in inflammatory arthritis. *bioRxiv.* 2025 Jan 8:2025.01.06.631510. doi: 10.1101/2025.01.06.631510

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

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

Увеит при спондилоартрите: современные возможности противовоспалительной терапии

А.А. Годзенко^{1,2}, Н.Л. Шеремет³, Е.Л. Насонов²

¹ФГБОУ ДПО
«Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования»

Минздрава России
125993, Российская
Федерация, Москва,
ул. Баррикадная, 2/1,
стр. 1

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

³ФГБНУ «Научно-
исследовательский
институт глазных болез-
ней им. М.М. Краснова»
119021, Российская
Федерация, г. Москва,
ул. Россолимо, 11

¹Russian Medical
Academy of Continuous
Professional Education
of the Ministry
of Healthcare
of the Russian Federation
125993, Russian
Federation, Moscow,
Barrikadnaya str., 2/1,
building 1

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

³M.M. Krasnov Research
Institute of Eye Diseases
119021, Russian
Federation, Moscow,
Rossolimo str., 11

Контакты: Годзенко
Алла Александровна,
alla1106@mail.ru
Contacts: Alla Godzenko,
alla1106@mail.ru

Поступила 07.01.2025
Принята 06.03.2025

Увеит — частое внескелетное проявление (ВП) анкилозирующего спондилита (АС) и других спондилоартритов (СПА). Рецидивирующее течение увеита при СПА способствует развитию осложнений, влияющих на зрение. Своевременное лечение обострения увеита и предотвращение рецидивов являются важными компонентами ведения больных СПА. В статье обсуждаются подходы к современной противовоспалительной терапии увеита при СПА, включая применение традиционных и таргетных препаратов. Представлены данные клинических исследований по влиянию различных схем лечения на течение увеита при СПА, а также сравнительная оценка эффективности генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов.

Ключевые слова: увеит, спондилоартрит, генно-инженерные биологические препараты, таргетные синтетические препараты

Для цитирования: Годзенко АА, Шеремет НЛ, Насонов ЕЛ. Увеит при спондилоартрите: современные возможности противовоспалительной терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):146–157.

UVEITIS IN SPONDYLOARTHRITIS: CURRENT POSSIBILITIES OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

Alla A. Godzenko^{1,2}, Natalia L. Sheremet³, Evgeny L. Nasonov²

Uveitis is a common extra-skeletal manifestation of ankylosing spondylitis (AS) and other spondyloarthritis (SpA). The recurrent course of uveitis in SpA contributes to the development of complications affecting vision. Timely treatment of uveitis exacerbation and prevention of relapses is an important component of SpA management. The article discusses approaches to modern anti-inflammatory therapy of uveitis in SpA, including traditional and targeted drugs. The data from clinical studies on the effect of various treatment regimens on the course of uveitis in SpA are presented, as well as a comparative assessment of the effectiveness of biologic and targeted synthetic drugs.

Key words: uveitis, spondyloarthritis, biologics, targeted synthetic drugs

For citation: Godzenko AA, Sheremet NL, Nasonov EL. Uveitis in spondyloarthritis: current possibilities of anti-inflammatory therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):146–157 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-146-157

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза, включающей радужку, цилиарное тело и хориоидею, с возможным вовлечением сетчатки, ее сосудов и зрительного нерва.

Выделяют две большие группы увеитов: инфекционные и неинфекционные. Неинфекционные увеиты — гетерогенная группа иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) глаза, при которых, как правило, не удается обнаружить конкретный инфекционный возбудитель воспалительного процесса [1].

К неинфекционным увеитам, составляющим большую часть всех увеитов (50–87%), относятся увеиты при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе при спондилоартритах (СПА) [2].

Увеит при СПА представляет собой особый тип ИВЗ, характеризующийся определенными генетическими маркерами, иммунными механизмами развития, особенностями течения. Это прежде всего тесная ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27, патогенетическая роль Т-клеточного иммунного ответа с продукцией провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ) 17, -23.

Типичный фенотип СПА-ассоциированного увеита — рецидивирующий острый передний увеит (ОПУ), особенно характерный для анкилозирующего спондилита (АС), при котором увеит наблюдается наиболее часто (в 20–40% случаев) [3, 4].

При других СПА частота развития увеита меньше: 20–25% при реактивном артрите (РеА); 5–18% при псориатическом артрите (ПсА); 3–11% при СПА, ассоциированном с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [5, 6]. В отличие от АС, увеит при ПсА и ВЗК может начинаться постепенно, поражать оба глаза одновременно, протекать с вовлечением срединных и задних отделов глаза, что ухудшает зрительный прогноз пациента. Тем не менее, ОПУ при АС, даже при кратковременной продолжительности атак, влияет на зрительные функции. Известно, что острота зрения в результате увеита снижается почти у 60% пациентов [7].

Частые затяжные рецидивы увеита способствуют развитию осложнений: катаракты, вторичной глаукомы, деструкции стекловидного тела [1, 7]. Причиной ухудшения зрения при СПА-ассоциированном ОПУ может быть также развитие

кистозного макулярного отека (заполненных жидкостью кист в макулярной области сетчатки) или папиллита (неврита внутриглазной части зрительного нерва). Поэтому своевременное лечение и предотвращение повторных обострений увеита при СпА являются одной из важных проблем ведения пациентов, в решении которой принимают участие офтальмологи и ревматологи.

Лечение обострения увеита

Прежде всего пациент со СпА должен быть информирован о том, что увеит является частью системного ИВРЗ, и стабильное скорректированное лечение основного заболевания оказывает противовоспалительное действие и в структурах глаза. При первых признаках воспаления глаза (боль, покраснение, светобоязнь, слезотечение) специализированное лечение должно быть начато незамедлительно. Задержка лечения увеита может привести к формированию синехий (спаек между радужкой и передней капсулой хрусталика или роговицей), внутриглазной гипертензии и другим осложнениям. Купирование обострения увеита и мониторинг состояния глаз на фоне терапии является задачей офтальмолога. Во многих случаях достаточно успешным оказывается локальное лечение в виде глазных капель и инъекций. Применяются капли, содержащие глюкокортикоиды (ГК), как правило, на основе 0,1%-го дексаметазона. Кратность инстилляций зависит от выраженности воспаления: от 3–5 раз в день до 2 раз в час. Кроме инстилляций ГК, возможно назначение капель с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) для уменьшения боли и возможности последующего снижения дозы ГК [1].

Для предотвращения образования синехий и дополнительного обезболивания одновременно с ГК назначаются капли мидриатиков короткого действия. При вовлечении срединных и задних отделов глаза, наличии макулярного отека или папиллита, а также при биомикроскопических признаках активного воспаления (большое количество воспалительных клеток в передней камере глаза, фибринозный экссудат, гипопион) назначаются субконъюнктивальные или пара- и ретробульбарные инъекции ГК, так как инстилляций в этом случае не обеспечивают необходимой концентрации препарата в структурах глаза. При рефрактерных срединных, задних и пануевитах неинфекционной этиологии, а также при персистирующем макулярном отеке возможно применение биодеградируемого интравитреального имплантата дексаметазона в дозе 0,7 мг (озурдекса), средняя продолжительность действия которого составляет 6 месяцев.

У части пациентов увеит сопровождается повышением внутриглазного давления, чему способствует и местная терапия ГК. Это требует подключения гипотензивных препаратов в виде капель. Общая продолжительность лечения атаки увеита определяется тяжестью и ответом на терапию и в среднем составляет 8–10 недель.

У большинства пациентов локальная терапия достаточна для купирования обострения увеита при СпА. В отдельных случаях при стойком воспалении, вовлечении задних отделов глаза, двустороннем поражении используется системная терапия ГК. Возможно внутривенное капельное введение ГК в виде пульс-терапии или короткий пероральный курс с отменой в течение 10–12 недель. В литературе сообщалось об успешном применении инфузии

инфликсимаба для лечения острого HLA-B27-ассоциированного увеита [8]. Однако в реальных клинических условиях купирование острого увеита при СпА с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) не практикуется.

Противорецидивное лечение увеита традиционными противовоспалительными препаратами

Предотвращение повторных атак увеита является существенным компонентом ведения пациентов со СпА. Показано, что рецидивирующий увеит оказывает негативное влияние на общий прогноз болезни. Поражение глаз может быть причиной утраты или снижения трудоспособности у больных АС наряду с нарушением функциональной способности скелета, а также основным показанием для назначения ГИБП [9].

Все пациенты с аксиальным спондилоартритом (аксСпА) и большинство пациентов с периферическими формами СпА получают НПВП в качестве терапии «первой линии». В соответствии с международными и российскими рекомендациями по ведению больных аксСпА, НПВП необходимо принимать длительно, а для пациентов с изолированным аксиальным поражением они могут использоваться в виде монотерапии. Универсальный противовоспалительный эффект этих препаратов реализуется в тканях глаза так же, как и в других очагах воспаления. НПВП хорошо проникают через гематоофтальмический барьер, чему способствует повышение проницаемости при воспалительном процессе, уменьшают боль, предотвращают скопление воспалительных клеток в передней камере глаза и стекловидном теле, уменьшают макулярный отек [10].

В большинстве случаев системные НПВП включаются офтальмологами в комплексное лечение острого увеита. Но насколько эффективно НПВП, принимаемые перорально, воздействуют на течение увеита и предотвращают развитие рецидивов?

Опубликованы единичные работы, посвященные влиянию НПВП на риск рецидивов ОПУ. В небольшом ретроспективном исследовании V.M. Fiorelli и соавт. [11] оценивалось течение увеита на фоне приема НПВП (целекоксиб или дифлонизал). Частота обострений увеита в период приема НПВП, который составлял в среднем 21 месяц, оказалась статистически значимо ниже в сравнении с периодом до назначения НПВП и уменьшалась в большей степени при наличии HLA-B27. Группы пациентов были небольшими: 21 пациент с HLA-B27-ассоциированным ОПУ и 38 пациентов с HLA-B27-негативным ОПУ. В данное исследование включались пациенты с разнородными формами увеита, большинство — с идиопатическим ОПУ, и только у 13 пациентов были различные ИВЗ, в том числе СпА.

Аналогичных исследований с достаточным количеством больных СпА не проводилось, поэтому оценить реальное влияние НПВП на течение СпА-ассоциированного увеита сложно. У пациентов с изолированным аксиальным поражением и редкими эпизодами увеита (не более 1 раза в год), быстро купирующимися локальными методами, достаточно монотерапии НПВП в рамках основного заболевания. В случае ухудшения течения увеита (2 и более обострения в год, затяжные обострения) требуется назначение дополнительных препаратов для контроля воспаления. Из традиционных противовоспалительных средств могут

применяться ГК, а также стандартные синтетические базисные противовоспалительные препараты (ссБПВП).

Длительное использование пероральных ГК для предотвращения обострений увеита у больных СпА нежелательно из-за риска развития ассоциированных с ними осложнений — как глазных (катаракта, глаукома), так и системных. Поэтому пациентам со СпА и рецидивирующим увеитом назначаются ссБПВП, в первую очередь сульфасалазин (ССЗ) или метотрексат (МТ). Продemonстрировано, что ССЗ, применяемый в комбинации с НПВП, способствует уменьшению количества обострений увеита у пациентов с аксСпА. В рандомизированных исследованиях S. Muñoz-Fernández и соавт. [12] и J.M. Benítez-Del-Castillo и соавт. [13] с участием небольшого количества больных (10 и 22 соответственно) частота рецидивов увеита при лечении ССЗ была статистически значимо ниже, чем в группах без системного лечения.

Однако в исследовании, выполненном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ССЗ не продемонстировал эффекта у пациентов с часто рецидивирующим увеитом: статистически значимое снижение частоты обострений произошло только у больных с исходной частотой атак не более 3 в год [14]. У пациентов, имевших более 3 обострений в год, статистически значимого снижения их частоты не наблюдалось. При этом следует отметить, что суточная доза ССЗ у всех пациентов в данном исследовании составляла 2 г в сутки, как принято в обычной клинической практике. Возможно, для получения значимого клинического эффекта необходимы более высокие дозы препарата — 2,5–3 г.

Аналогичные данные были опубликованы по эффективности МТ при СпА-ассоциированном увеите: применение МТ в дозе до 20 мг в неделю способствовало снижению частоты атак увеита и уменьшению макулярного отека [15, 16].

В ретроспективном исследовании N. Bouzid и соавт. [16] оценивалась частота обострений HLA-B27-ассоциированного увеита на фоне системной терапии, назначенной по офтальмологическим показаниям (23 пациента получали ССЗ, 6 — МТ), в сравнении с периодом без применения ссБПВП. Частота рецидивов увеита в год значительно снизилась на фоне приема как ССЗ (0,37 по сравнению с 2,46 в начале лечения), так и МТ (1,54 против 4,17 исходно).

Заслуживает внимания ретроспективное исследование «случай-контроль», непосредственно сравнивающее влияние МТ и ССЗ на течение HLA-B27-ассоциированного увеита при АС [15]. Проанализированы частота обострений, острота зрения, развитие глазных осложнений после 12 месяцев лечения ССЗ и МТ. Число обострений увеита в год статистически значимо снизилось при использовании обоих препаратов. По влиянию на частоту осложнений и динамику остроты зрения МТ превосходил ССЗ.

К ограничениям вышеуказанных исследований относятся небольшое количество пациентов (от 6 до 23 в группах), отсутствие случайного распределения пациентов в группы лечения, разные дозы принимаемых препаратов. В работе M. Zu Hoerste и соавт. [15] доза МТ варьировала от 10 до 20 мг в неделю, доза ССЗ была явно ниже терапевтической — 250–1000 мг в день, что могло повлиять на конечные результаты.

При отсутствии эффекта ССЗ и МТ и невозможности назначения ГИБП приемлемо использование других ссБПВП: циклоспорина А (ЦсА), лефлуномида (ЛЕФ), азатиоприна (АЗА). В целом эти препараты редко

применяются при СпА и в том числе при СпА-ассоциированном увеите. В отличие от увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета (ББ), при котором ЦсА включен в рекомендации по лечению глазных проявлений, при СпА-ассоциированном увеите он применяется лишь в отдельных случаях торпидного затяжного или хронического течения с поражением задних отделов глаз [17].

Исследования по оценке эффективности ЦсА проводились преимущественно у пациентов с задним или паннуситом в сочетании с ИВРЗ или без него. В когортном ретроспективном исследовании R.O. Kasmaz и соавт. [18], включавшем 373 пациента с хроническим увеитом различной локализации, у 51% пациентов через 1 год после начала лечения был достигнут полный и устойчивый контроль воспаления, у 36% — стероидсберегающий эффект. При назначении ЦсА следует учитывать его потенциальную токсичность, в частности нефротоксичность, которая является наиболее частой причиной отмены этого препарата. Эффективность ЦсА в отношении таких скелетных проявлений СпА, как спондилит и энтезит, сомнительна. В то же время ЦсА входит в рекомендации по лечению отдельных форм псориаза, поэтому возможно назначение этого препарата у пациентов с сочетанием глазных и кожных внескелетных проявлений (ВП) [19].

Таргетная терапия увеита при спондилоартритах

При неэффективности стандартной противовоспалительной терапии следующей ступенью лечения является таргетная терапия ГИБП или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП). В российских рекомендациях по ведению больных аксСпА рецидивирующий увеит, не контролирующийся стандартной терапией, фигурирует в качестве самостоятельного показателя к назначению ГИБП без учета других признаков воспалительной активности [20].

В то же время в международных и российских рекомендациях по ведению неинфекционного увеита, а также в текущих рекомендациях Международного общества по оценке спондилоартритов (ASAS, Assessment of Spondyloarthritis international Society) по ведению аксСпА отсутствуют четкие критерии для назначения системной таргетной терапии СпА-ассоциированного увеита [1, 20–22]. В большинстве публикаций обсуждается частота обострений на уровне 3 и более в год при длительности более 1 месяца или хроническое течение увеита в качестве основных показаний для инициации таргетной терапии. Продemonстрировано, что при такой частоте и продолжительности атак возрастает вероятность развития зрительных осложнений. В реальной практике могут быть и другие показания, даже при более редких обострениях: вовлечение задних отделов глаза, персистирующий макулярный отек или папиллит. В любом случае необходимость назначения ГИБП по показанию «увеит» пациенту с аксСпА должна обсуждаться совместно ревматологом и офтальмологом с учетом текущего состояния органа зрения, наличия или риска развития глазных осложнений.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Ингибиторы ФНО-α (иФНО-α) были первыми ГИБП, которые пришли в клиническую практику лечения увеита при СпА и других формах неинфекционного

увейта. На сегодняшний день для лечения аксСпА зарегистрировано 5 иФНО- α : адалимумаб (АДА), инфликсимаб (ИНФ), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП) и этанерцепт (ЭТЦ). Четыре из них являются моноклональными антителами (МАТ) к ФНО- α , ЭТЦ – растворимыми рецепторами. Важно, что иФНО- α (МАТ) эффективны в отношении разных доменов СпА: спондилита, периферического артрита, увеита и других ВП, – и в настоящее время являются препаратами выбора среди ГИБП для пациентов со СпА и увеитом.

Данные о влиянии ГИБП на течение увеита при АС стали накапливаться с 2001 г., когда появились первые зарегистрированные для лечения АС препараты – ИНФ

и ЭТЦ. В одной из первых публикаций по этой проблеме, представленной J. Braun и соавт. [23] в 2005 г., анализировалась частота эпизодов увеита у больных АС по результатам 4 плацебо-контролируемых и 3 открытых исследований с применением ИНФ и ЭТЦ. Общее количество включенных пациентов составило 717. Исследование показало, что применение иФНО- α приводило к значительному снижению числа эпизодов увеита: частота обострений в группе плацебо составила 15,6 на 100 пациенто-лет, в то время как у пациентов, получавших иФНО- α , – 6,8 на 100 пациенто-лет; для ИНФ этот показатель составил 3,4 на 100 пациенто-лет, для ЭТЦ – 7,9. Позже появились публикации по другим иФНО- α (табл. 1).

Таблица 1. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов/таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов при спондилоартрит-ассоциированном увеите

Исследование (автор, год)	Препарат	Число больных	Длительность лечения (мес.)	Число атак увеита на 100 пациенто-лет до/во время лечения	p
Davis J.C. Jr. et al., 2003 [36]	Этанерцепт	138	10	39/3	0,01
Braun J. et al., 2005 [23]	Инфликсимаб	90	8	–/3,4	0,01
	Этанерцепт	297		–/7,9	
	Плацебо	190		–/15,6	
Guignard S. et al., 2006 [61]	Этанерцепт	13	15	54,6/58,5	0,92
	Инфликсимаб	25		47,4/9,0	0,03
	Адалимумаб	8		60,5/0	0,001
Rudwaleit M. et al., 2009 [24]	Адалимумаб	1250	3	15/7,4	0,001
Cobo-Ibáñez T. et al., 2008 [39]	Этанерцепт	10	36	34,3/60	0,001
	Инфликсимаб	9		61,7/2,4	
Sieper J. et al., 2010 [37]	Этанерцепт	508	–	–/8,6	0,03
	Плацебо	249		–/19,3	
van Denderen J.C. et al., 2014 [25]	Адалимумаб	77	3	68/14	0,001
Calvo-Río V. et al., 2016 [27]	Голимумаб	15	24	5/0,5	0,001
Yazgan S. et al., 2017 [28]	Голимумаб	12	11	–	–
Rudwaleit M. et al., 2016 [30]	Цертолизумаб пэгол	218	24	–/3	0,03
	Плацебо	107		–/10	
Lie E. et al., 2017 [62]	Этанерцепт	354	24	23,1/55,2	0,04
	Инфликсимаб	605		31,7/25,9	
	Адалимумаб	406		29,9/15,7	
Lee J.T. et al., 2018 [26]	Адалимумаб	22 (хронический увеит)	6	50%-е улучшение в 90% глаз	–
van Bentum R.E. et al., 2019 [29]	Голимумаб	93	12	11,1/2,2	0,001
Khouri G. et al., 2020 [64]	МАТ	203	12	0,94	0,90
	Этанерцепт	226		[95% ДИ: 0,35–2,54]#	
van der Horst-Bruinsma I. et al., 2020, 2021 [31, 32]	Цертолизумаб пэгол	89	12/24	146,6/18,7/0,18	<0,001
Roche D. et al., 2021 (метаанализ) [66]	МАТ	2101	3–12	1,06	–
	Этанерцепт	699	2–6	2,14	
	иИЛ-17	1744	4–12	2,11	
	Плацебо	2497		3,10	
Lindström U. et al., 2021 [65]	Адалимумаб	1006		/4,0	–
	Инфликсимаб	783		/2,9	
	Этанерцепт	909		/7,5	
	Голимумаб	500		/6,8	
	Цертолизумаб пэгол	306		/4,5	
	Секукинумаб	436		/6,8	

Исследование (автор, год)	Препарат	Число больных	Длительность лечения (мес.)	Число атак увеита на 100 пациенто-лет до/во время лечения	p
Martin-Varillas J. et al., 2022 [33]	Цертолизумаб пэггол	80	36	1,23/0,34	<0,05
Deodhar A. et al., 2023 [52]	Иксекизумаб	928	36	/2,8	–
Мазуров В.И. и др., 2024 [53]	Нетакимаб	228	36	/0,29	–
Годзенко А.А. и др., 2023 [54]	Секукинумаб	57	12	10,4/9,4	0,74
	Нетакимаб	22		4,8/7,1	0,3
van der Heijde D. et al., 2022 [57]	Упадацитиниб	178	24	/3,3	–
Baraliakos X. et al., 2024 [58]	Упадацитиниб	420	24	/1,3	–
Kwon H.Y. et al., 2024 [42]	Адалимумаб	68	120	6,1*	0,012**
	Инфликсимаб	42		24,5	
	Этанерцепт	99		21,1	
Bechman K. et al., 2024 (метаанализ) [67]	МАТ	2020	4 (2–24)	4,1	–
	Этанерцепт	731		5,4	
	иИЛ-17	2049		2,8	
	иЯК	703		1,5	
	Плацебо			10,8	

Примечание: МАТ – моноклональные антитела; иИЛ17 – ингибиторы интерлейкина 17; иЯК – ингибиторы Янус-киназ; * – после 2 лет лечения; ** – различия с адалимумабом; # – относительный риск развития в сравнении с моноклональными антителами

Результаты анализа течения увеита при СПА на фоне применения иФНО-α позволили сделать ряд важных выводов. Прежде всего, лечение иФНО-α приводит к значительному уменьшению частоты обострений увеита у больных СПА. При этом оказалось, что МАТ по воздействию на увеит существенно превосходят растворимые рецепторы (ЭТЦ). Большинство исследований, посвященных оценке течения увеита на фоне лечения ГИБП, имели сходный дизайн: частота эпизодов увеита на 100 пациенто-лет в период применения ГИБП сопоставлялась с периодом до их назначения, проводились также не прямые сравнительные исследования разных ГИБП. Наиболее значимая разница по частоте обострений увеита в сравнении с традиционной терапией была продемонстрирована на фоне лечения АДА. В 2009 г. M. Rudwaleit и соавт. [24] представили результаты многоцентрового открытого проспективного исследования, включавшего 1250 пациентов с достоверным АС, которые получали АДА в стандартной дозе. Эпизоды увеита регистрировались офтальмологом в течение 20 недель лечения АДА и последующего периода наблюдения продолжительностью 70 дней. В результате лечения АДА частота атак увеита снизилась на 51% у всех пациентов, на 58% – у 274 пациентов с увеитом в анамнезе, на 68% – у 106 пациентов с недавним эпизодом увеита, на 50% – у 28 пациентов с активным увеитом на момент начала исследования. Впервые развившийся (*de novo*) увеит был зафиксирован у двух пациентов в период высокой активности АС. Таким образом, впервые на большой когорте пациентов с АС было продемонстрировано важное свойство АДА – отчетливое положительное влияние на течение увеита при аксСПА.

Последующие публикации подтвердили не только статистически значимое снижение частоты обострений увеита на фоне терапии АДА у больных АС, но и другие положительные эффекты в отношении глазного воспаления: возможность снижения дозы преднизолона у пациентов

с хроническим увеитом, уменьшение количества воспалительных клеток в передней камере глаза и в стекловидном теле [25, 26]. Полученные данные послужили основанием для одобрения АДА для лечения неинфекционного увеита в качестве самостоятельного показания.

Впоследствии появились данные об эффективности и других иФНО-α (ГЛМ и ЦЗП) у пациентов со СПА-ассоциированным увеитом, которые свидетельствовали как о значительном уменьшении частоты атак увеита по сравнению с плацебо или небиологической терапией, так и об улучшении ряда офтальмологических параметров, таких как величина макулярного отека, выраженность воспаления в структурах глаза, острота зрения [27–33].

Первые исследования эффективности ГЛМ при СПА-ассоциированном увеите, опубликованные в 2016–2017 гг., выполнялись на небольших группах (12–15 пациентов). В ретроспективном исследовании S. Yazgan и соавт. [28] пациенты с достоверным HLA-B27-ассоциированным АС и резистентным увеитом получали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в месяц в течение не менее 11 месяцев. Критериями эффективности были частота атак и активность увеита, острота зрения, потребность в ГК и других препаратах для лечения глазного воспаления. В результате статистически значимо снизилось число обострений, ремиссия была достигнута в 12 из 15 глаз, острота зрения значительно повысилась. Необходимости в местном или системном применении ГК не возникло, за исключением двух пациентов, получавших стабильную дозу метилпреднизолона 4 мг.

Позже были представлены данные многоцентрового проспективного исследования ГЛМ в реальной клинической практике у 93 пациентов с АС (у 27% из них в анамнезе был увеит) [29]. Первичной конечной точкой исследования было количество эпизодов увеита в течение первых 12 месяцев лечения ГЛМ по сравнению с годом, предшествовавшим первой дозе ГЛМ. Кроме того, оценивалась динамика показателей активности АС. Частота обострений

увеита снизилась с 11,1 до 2,2 на 100 пациенто-лет; при этом статистически значимо улучшились также индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ). Полученные результаты и последующий практический опыт работы с ГЛМ позволили считать его наряду с другими МАТ к ФНО- α препаратом выбора для пациентов с увеитом.

В ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования RAPID-axSpA, которое продолжалось в общей сложности 204 недели, оценивалась эффективность ЦЗП в отношении разных клинических проявлений аксСпА, в том числе увеита [30]. Увеит в анамнезе был у 38 из 218 пациентов, получавших ЦЗП (17,4%), и у 31 из 107 в группе плацебо (29,0%). В течение 24 недель двойной слепой фазы исследования частота обострений увеита была статистически значимо ниже в группе ЦЗП в сравнении с плацебо (3,0 и 10,3 на 100 пациенто-лет соответственно); все обострения в этот период отмечались у пациентов, имевших в анамнезе увеит. Частота обострений оставалась низкой вплоть до 96-й недели (4,9 на 100 пациенто-лет). В это исследование включались пациенты как с АС, так и с рентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА). Частота увеита на фоне лечения ЦЗП оказалась сходной при обеих формах аксСпА (соответственно 4,4 и 5,6 на 100 пациенто-лет), что подтверждает сложившиеся представления об идентичности клинических, в том числе внескелетных проявлений АС и нр-аксСпА.

Серия исследований IV фазы C-VIEW была посвящена влиянию ЦЗП на течение увеита при аксСпА. В многоцентровом открытом исследовании, продолжавшемся 96 недель, участвовали пациенты с аксСпА, имевшие не менее 2 эпизодов увеита в анамнезе и не менее 1 эпизода за год до начала исследования [31, 32]. Пациенты получали ЦЗП в дозе 400 мг на неделях 0–2–4, затем по 200 мг каждые 2 недели в течение 96 недель. При сравнении частоты обострений увеита в течение 48 недель до начала лечения и 48 недель применения ЦЗП оказалось, что она снизилась на 87% (с 146,6 до 18,7 на 100 пациенто-лет), при этом не было статистически значимых различий между пациентами с нр-аксСпА и АС.

Результаты 2-летнего наблюдения этой же когорты пациентов подтвердили устойчивость эффекта ЦЗП в отношении увеита. Число атак увеита снизилось в целом на 82% по сравнению с исходным уровнем и достигло в среднем 0,18 на 100 пациенто-лет.

Долгосрочная эффективность ЦЗП в отношении глазного воспаления была также продемонстрирована в испанском многоцентровом обсервационном исследовании с участием 80 пациентов с рефрактерным увеитом при ИВРЗ, среди которых более половины имели СпА [33]. В исследование включались пациенты после безуспешного применения как ссБПВП, так и ГИБП. Эффективность ЦЗП, назначавшегося в дозе 400 мг 1 раз в месяц или 200 мг 1 раз в 2 недели, оценивалась с учетом активности увеита по критериям Международной экспертной группы по изучению увеитов (IUSG, International Uveitis Study Group), динамики остроты зрения, стероидсберегающего эффекта [34].

С первой недели и на протяжении всего периода наблюдения, достигшего 3 лет, было продемонстрировано быстрое и устойчивое улучшение в виде уменьшения признаков внутриглазного воспаления, толщины

сетчатки в области макулы, повышения остроты зрения. Частота обострений на фоне терапии ЦЗП снизилась с 1,23 до 0,34 на 100 пациенто-лет; средняя доза преднизолона уменьшилась с 10 до 3,1 мг в сутки. Полная офтальмологическая ремиссия была достигнута у 95% пациентов.

Таким образом, ЦЗП, как и другие МАТ к ФНО- α , продемонстрировал эффективность у пациентов с увеитом при СпА.

В отличие от МАТ, эффективность которых в отношении увеита при СпА подтверждена данными исследований и реальной практикой, воздействие на увеит растворимых рецепторов (ЭТЦ) продолжает обсуждаться. Различные публикации с первых лет использования ЭТЦ при АС представляли достаточно противоречивые результаты. С одной стороны, J. Rosenbaum [35] были опубликованы данные о снижении частоты эпизодов увеита на фоне применения ЭТЦ в сравнении с периодом до лечения и с плацебо. В исследовании J.C. Davis Jr. и соавт. [36] за 10 мес. лечения ЭТЦ также отмечено статистически значимое уменьшение частоты эпизодов увеита: с 39 до 3 на 100 пациенто-лет.

Результаты 2 метаанализов, один из которых учитывал данные 8 исследований ЭТЦ при АС, продемонстрировали, что в РКИ частота атак увеита была статистически значимо ниже на фоне терапии ЭТЦ, чем в группах плацебо (8,6 и 19,3 на 100 пациенто-лет соответственно), а в открытом сравнительном исследовании была сопоставима с таковой при использовании ССЗ [23, 37].

С другой стороны, в 2003 г. появилось одно из первых сообщений о развитии увеита впервые в жизни у пациентки с АС через 3 недели после инициации терапии ЭТЦ. После прерывания ЭТЦ и его возобновления в дальнейшем увеит повторился с вовлечением обоих глаз, что потребовало назначения системных ГК [38].

В последующие годы стали накапливаться данные о негативном воздействии ЭТЦ на течение увеита при АС. В частности, испанскими авторами был представлен анализ частоты рецидивов увеита у больных СпА на фоне терапии ГИБП, который показал возрастание числа обострений с 34 до 60 на 100 пациенто-лет в среднем за 2,5 года лечения ЭТЦ [39].

L.L. Lim и соавт. [40] проанализировали случаи развития увеита на фоне применения иФНО- α по данным регистра Австралии среди пациентов со СпА, у которых в анамнезе не было увеита (*de novo*). Оказалось, что ЭТЦ ассоциирован со статистически значимо большим количеством сообщений о впервые возникшем увеите по сравнению с другими препаратами. При этом в большинстве случаев остальные проявления СпА — спондилит, артрит, энтезит — успешно контролировались. К 2014 г. количество французских и британских сообщений о манифестации увеита у больных АС на фоне применения ЭТЦ достигло 23 и 103 соответственно [41].

Ряд публикаций последних лет также свидетельствуют как о более высокой частоте увеита *de novo* на фоне лечения ЭТЦ, так и о его меньшей способности предотвращать повторные обострения у пациентов со СпА в сравнении с МАТ [42].

Это неожиданное клиническое наблюдение, показавшее, что, несмотря на единую терапевтическую мишень, ЭТЦ может по-разному воздействовать на воспаление суставов, позвоночника, глаз, кишечника, побудило к изучению истинного механизма действия препарата *in vivo*. По видимому, речь идет не только о простой нейтрализации ФНО- α , и ключом к пониманию биологических эффектов

ЭТЦ являются отличия от МАТ в его структуре и механизмах действия. ЭТЦ представляет собой димерный гибридный белок, состоящий из внеклеточной части рецептора р75 ФНО- α , связанного с Fc-доменами человеческого IgG. Известно, что ЭТЦ связывает преимущественно тримерный растворимый ФНО- α , а с трансмембранным ФНО- α взаимодействует с меньшей avidностью по сравнению с МАТ. Таким образом, если МАТ нейтрализуют всю биологическую активность ФНО- α , то ЭТЦ отличается меньшей степенью блокады цитокина в тканях. Связывание МАТ с трансмембранным ФНО- α индуцирует апоптоз в активированных Т-лимфоцитах периферической крови и тканях, что является важным механизмом действия иФНО- α . ЭТЦ не индуцирует апоптоз и не уничтожает клетки, экспрессирующие цитокин на своей поверхности, в результате чего повышается уровень цитокинов, стимулирующих лимфоциты, и, соответственно, развивается воспалительный ответ.

Однако на вопрос, почему эти различия реализуются именно в структурах глаза, в то время как суставное воспаление успешно контролируется как ЭТЦ, так и МАТ, приведенные выше данные не дают ответа.

Интересная точка зрения по этому вопросу была высказана В. Raffener и соавт. [41], которые считают, что увеит на фоне лечения ЭТЦ — не парадоксальная реакция, а проявление недостаточного контроля заболевания. В пользу этого предположения приводится клинический пример пациента с АС, у которого увеит развился на фоне снижения дозы ЭТЦ при регрессировании спондилита и артрита, после чего препарат был отменен. В дальнейшем возобновление ЭТЦ в полной терапевтической дозе позволило достичь и поддерживать ремиссию всех проявлений заболевания, включая увеит, в течение длительного времени.

Возможно, для контроля увеита в отдельных случаях требуются более высокие дозы ГИБП. Однако до сих пор нет единого мнения, является ли увеит на фоне ЭТЦ парадоксальной неблагоприятной реакцией или результатом недостаточного эффекта препарата.

Ингибиторы интерлейкина 17

Патогенетическая роль Th17-лимфоцитов широко обсуждается при многих ИВЗ, в том числе при ИВЗ глаз [43–48]. Значимость Th17-опосредованных механизмов в развитии патологии глаз подтверждалась повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ) 17, коррелирующим с активностью воспаления, наряду с другими провоспалительными цитокинами, как в сыворотке крови, так и в средах глаза у больных увеитами по сравнению со здоровыми людьми.

С 2010 г. в литературе стали появляться публикации о применении иИЛ-17 для лечения неинфекционного увеита, в том числе при аксСпА. Первые результаты применения секукинумаба (СЕК) для лечения увеита получены W. Hueber и соавт. [49]: у 11 из 16 пациентов с разными вариантами увеитов, в том числе с В27-позитивным ОПУ, которым СЕК вводился внутривенно капельно, наступило статистически значимое улучшение к 8-й неделе лечения с уменьшением количества воспалительных клеток в передней камере глаза, улучшением зрительных функций, уменьшением помутнения стекловидного тела, отменной топических ГК. В исследовании Е. Letko и соавт. [50] подтверждена эффективность СЕК при разных формах неинфекционного увеита. Следует отметить, что в обоих

исследованиях СЕК вводился внутривенно, количество пациентов было небольшим (16 и 37 соответственно), с различными формами увеитов.

Эффективность и безопасность СЕК при аксСпА исследовалась в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы, проводившихся в период с 2012 по 2021 г., в ходе которых эпизоды увеита регистрировались в виде нежелательных явлений (НЯ). Объединенный анализ трех исследований, представленный в 2020 г. А.А. Deodhar и соавт. [51], включал результаты оценки 794 пациентов, получавших СЕК подкожно в течение не менее 2 лет. У 135 (17%) из них были эпизоды увеита в анамнезе, но без обострения на исходном визите. В результате для всех больных частота увеита составила 1,4 на 100 пациенто-лет за весь период лечения. Всего было зафиксировано 26 эпизодов увеита, среди которых 14 обострений и 12 вновь возникших случаев. Интересно, что число как обострений, так и случаев увеита *de novo* было наименьшим среди пациентов, получавших наибольшую дозу СЕК — 300 мг, хотя скорректированная на экспозицию частота увеита на 100 пациенто-лет статистически значимо не различалась в зависимости от дозы препарата. Низкая частота увеита в РКИ позволила сделать вывод об отсутствии риска ухудшения течения увеита при аксСпА на фоне лечения СЕК. При этом не было проведено сравнения частоты увеита на фоне применения СЕК с плацебо и традиционной противовоспалительной терапии.

В 2019 г. в РФ одобрен для лечения аксСпА препарат иксекизумаб (ИКС), эффективность и безопасность которого оценивалась в серии РКИ COAST. Увеит в этих исследованиях относился к НЯ особого интереса [52]. В течение 3 лет лечения ИКС у 928 пациентов было зарегистрировано 58 эпизодов увеита (2,8 на 100 пациенто-лет), большинство из которых были не тяжелыми. Обострения отмечены у 41 из 173 пациентов с увеитом в анамнезе (10,7 на 100 пациенто-лет), в то время как у 17 из 755 пациентов, не имевших увеита в прошлом, он развился впервые (1,0 на 100 пациенто-лет).

Сведения о случаях увеита на фоне лечения российским препаратом натакамаб (НТК) представлены по результатам РКИ ASTERA, в которое было включено 228 пациентов с АС [53]. В течение 3 лет лечения отмечено всего 2 случая увеита (не указано, обострение или *de novo*) — 0,29 на 100 пациенто-лет, что свидетельствует о низком риске развития увеита на фоне применения НТК.

Низкая частота увеита *de novo* на фоне лечения препаратами СЕК и НТК у больных АС была продемонстрирована также в российском ретроспективном исследовании при сопоставлении частоты обострений на фоне терапии иИЛ-17 и традиционной противовоспалительной терапии [54]. Статистически значимых различий по частоте эпизодов увеита между этими схемами лечения выявлено не было; доля пациентов с эпизодами увеита на фоне применения иИЛ-17 была небольшой — 4–7%, что позволило сделать вывод об отсутствии существенного влияния иИЛ-17 на течение увеита при АС.

Таким образом, имеющиеся данные по влиянию иИЛ-17 на течение увеита при аксСпА, с одной стороны, свидетельствуют о невысоком риске манифестации увеита на фоне лечения этими препаратами, а с другой, не подтверждают их достоверной эффективности при подкожном применении в стандартных дозах в отношении снижения частоты рецидивов.

Ингибиторы Янус-киназ

Ингибирование сигнального пути JAK-STAT показало многообещающие результаты в РКИ у пациентов со СпА. Блокирование различных цитокиновых рецепторов позволяет рассчитывать на эффект ингибиторов Янус-киназ (иЯК) при неинфекционном увеите. Эти ожидания были подтверждены в исследованиях тофацитиниба (ТОФА) и упадацитиниба (УПА) при аксСпА, показавших низкую частоту обострений увеита: в РКИ III фазы у 269 пациентов в течение 48 недель лечения ТОФА зафиксировано 3 обострения (при наличии увеита в анамнезе) [55].

По данным РКИ SELECT-AXIS, у 8 из 178 пациентов с активным АС в течение года терапии УПА наблюдалось 13 случаев увеита, что составило 5,5 на 100 пациенто-лет. Все эти случаи были квалифицированы как нетяжелые и не связанные с исследуемым препаратом, они развились у пациентов, имевших увеит в анамнезе, купировались локальными методами и не привели к выбыванию из исследования [56]. По результатам 2-летнего лечения в этом же протоколе общее число атак увеита составило 16 у 10 пациентов (3,3 на 100 пациенто-лет для всей группы, для пациентов без анамнеза увеита — 0,3 на 100 пациенто-лет) [57].

У пациентов с АС, имевших предшествующий опыт неэффективной терапии ГИБП (исследование SELECT-AXIS 2), частота увеита на фоне терапии УПА также оказалась низкой: 1,3 на 100 пациенто-лет; частота обострений в период лечения другими препаратами не представлена [58]. До назначения УПА пациенты получали иФНО- α или иИЛ-17, указания на увеит в анамнезе отмечены у 36 из 420 больных (17%). В течение 2 лет лечения УПА зарегистрировано 9 эпизодов увеита у 9 человек, 3 из которых были рецидивами, 6 — развившимися впервые.

Эффективность трех иЯК при неинфекционном увеите оценивалась в проспективном когортном исследовании пациентов из международного регистра AIDA (AutoInflammatory Disease Alliance) [59]. Представлены результаты оценки течения увеита у 12 пациентов с подтвержденным офтальмологом неинфекционным увеитом, у 4 из которых был СпА, у 4 — другие варианты ИВРЗ. Пациенты получали иЯК в среднем в течение 8,6 месяцев: 7 — УПА 15 мг в день, 4 — барицитиниб (БАРИ) 2 мг в день, 1 — ТОФА 10 мг 2 раза в день. В результате лечения частота эпизодов увеита снизилась с 125 на 1000 пациенто-месяцев до инициации иЯК до 28,6. До назначения иЯК у 3 пациентов наблюдался кистозный макулярный отек и у 1 — ретинальный васкулит, которые за время лечения регрессировали и не рецидивировали. 4 пациента до назначения иЯК получали преднизолон в средней дозе $28,4 \pm 15,7$ мг/сут. К концу наблюдения системные ГК получали 2 пациента в дозе 7,5 мг и 12,5 мг в день. До начала таргетной терапии у 7 пациентов выявлялись осложнения глазного воспаления в виде катаракты, дистрофии роговицы, синехий, неоваскуляризации сетчатки, макулярной атрофии. В период использования иЯК не отмечено развития новых или прогрессирования имеющихся осложнений. Показатель остроты зрения за время лечения не изменился. К концу наблюдения у всех 12 пациентов был достигнут полный контроль глазного воспаления. Данное исследование подтвердило способность иЯК снижать частоту рецидивов увеита и уменьшать активность воспаления в структурах глаза.

Имеются также сообщения об успешном применении иЯК в реальной клинической практике у пациентов с АС и увеитом [60].

Таким образом, иЯК можно рассматривать как относительно новую и перспективную опцию терапии разных форм неинфекционного увеита, в том числе СпА-ассоциированного. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение места этих препаратов в лечении воспалительных заболеваний глаз, а также сравнительную оценку эффективности иЯК и других таргетных препаратов.

Сравнительная эффективность таргетных препаратов при увеите

Накопленные к настоящему времени результаты длительного использования ГИБП позволяют сопоставить эффективность различных препаратов у пациентов со СпА-ассоциированным увеитом и определить приоритет при выборе стратегии лечения. Результаты одного из первых сравнительных исследований были представлены в 2006 г. S. Guignard и соавт. [61], которые ретроспективно оценили по данным реальной клинической практики частоту обострений увеита у 46 пациентов со СпА в период применения трех иФНО- α (25 человек получали ИНФ, 8 — АДА, 13 — ЭТЦ) в течение не менее 15 месяцев. В исследование включались пациенты, имевшие по крайней мере 1 атаку увеита в анамнезе, которым иФНО- α назначались по показаниям, не связанным с увеитом. Соотношение числа обострений на 100 пациенто-лет до и после начала ГИБП оказалось наиболее благоприятным для АДА — 60,5 и 0, для ИНФ — 47,4 и 9,0, для ЭТЦ — 54,6 и 58,5 соответственно.

Несколько позднее T. Cobo-Ibáñez и соавт. [39] подтвердили эффективность ИНФ в сравнении с ЭТЦ: в течение 36 месяцев лечения отмечено статистически значимое снижение частоты обострений увеита на фоне применения ИНФ — с 61,7 до 2,4 эпизода на 100 пациенто-лет, в то время как на фоне лечения ЭТЦ частота возросла с 34,3 до 60 на 100 пациенто-лет.

Анализ шведского регистра пациентов, получающих ГИБП, выявил сходные результаты: при сравнении трех препаратов (АДА, ИНФ, ЭТЦ) наибольшее снижение частоты обострений увеита отмечено на фоне лечения АДА — с 29,9 до 15,7 на 100 пациенто-лет, менее выраженное — при использовании ИНФ, с 31,7 до 25,9 на 100 пациенто-лет; у больных, получавших ЭТЦ, частота обострений возросла с 23,1 до 55,2 на 100 пациенто-лет [62]. Кроме того, у пациентов, имевших эпизоды увеита в течение 2 лет, предшествовавших применению иФНО- α , наблюдалось увеличение частоты атак увеита в первые 2 года лечения, если ЭТЦ использовался в качестве первой линии биологической терапии, тогда как назначение ИНФ или АДА в качестве первого препарата снижало частоту увеита. Аналогичным образом другое исследование, в котором использовалась база данных США пациентов со СпА, впервые получавших иФНО- α , показало, что риск развития увеита в течение первого года лечения ЭТЦ в 1,9 раза выше по сравнению с АДА, при этом статистически значимых различий между ЭТЦ и ИНФ выявлено не было [63].

Сравнительная оценка риска развития и рецидивирования увеита на фоне применения иФНО- α (АДА, ИНФ, ЭТЦ) у пациентов с АС, выполненная в корейском ретроспективном когортном исследовании, не выявила существенной разницы в частоте рецидивов увеита между препаратами в течение первых двух лет лечения [42]. Однако частота впервые возникшего увеита была значительно выше в группе ЭТЦ в сравнении с АДА (26,4% и 6,3%

соответственно). По прошествии двух лет лечения частота обострений в группе АДА была статистически значимо ниже, чем в группах ИНФ и ЭТЦ.

Эти результаты наряду с данными других сравнительных исследований иФНО- α при СпА-ассоциированном увеите подтверждают приоритет АДА, в наибольшей степени выраженный при сопоставлении с ЭТЦ.

В то же время результаты оценки большой группы пациентов со СпА (429 человек, 203 из которых получали МАТ, 226 — ЭТЦ), продемонстрированные французскими авторами, оказались отличными от представленных выше [64]. До назначения ГИБП доля пациентов с увеитом была несколько больше в группе МАТ — 21,8% и 15,4% соответственно. В течение первого года лечения число случаев увеита, как и число пациентов с эпизодами увеита, оказалось несколько меньшим на фоне применения ЭТЦ, чем МАТ: 15 и 28, 9 и 10 соответственно. Риск развития увеита (RR, relative risk) в течение первого года терапии также был несколько ниже для ЭТЦ в сравнении с МАТ. При пересчете на весь период применения препаратов — как при назначении в качестве терапии «первой линии», так и после «переключения» — выявлен несколько более высокий (но статистически не значимо) риск эпизодов увеита для ЭТЦ. Также оказалось, что у пациентов, имевших более 1 случая увеита в течение года перед назначением ГИБП, чаще наблюдался увеит в период первого года их применения. Авторы пришли к выводу, что риск возникновения увеита на фоне терапии ГИБП связан не столько с конкретным препаратом, сколько с предшествующим анамнезом увеита и его активностью, а также с общей активностью СпА. Отчасти на полученный результат могло повлиять исходно большее число пациентов с увеитом в группе МАТ как на протяжении всего заболевания, так и в течение года до назначения ГИБП.

В ретроспективном исследовании U. Lindström и соавт. [65] сравнивалась эффективность различных иФНО- α и СЕК в отношении увеита при СпА. Оценка проведена на обширной когорте пациентов ($n=4851$), среди которых 456 получали СЕК, 4395 — иФНО- α . Частота обострений увеита на 100 пациенто-лет составила 6,8 для СЕК и ГЛМ, что было сопоставимо с ЭТЦ — 7,5. Для других препаратов этот показатель был меньше: для ИНФ — 2,9, для АДА — 4,0, для ЦЗП — 4,5. Риск развития первого эпизода увеита при сравнении с АДА в качестве референсного препарата оказался наименьшим для ИНФ (0,99), наибольшим — для СЕК (2,32). Аналогичные показатели для ЭТЦ, ГЛМ и ЦЗП составили 1,82, 1,59 и 1,12 соответственно. При этом следует отметить, что в группах АДА, ГЛМ и ЦЗП было наибольшее число пациентов с увеитом в анамнезе как в течение 10 лет, так и в течение года до назначения ГИБП. Возможно, этим фактором обусловлены большие показатели риска для этих препаратов в сравнении с ИНФ. В целом авторы отмечают низкую частоту развития увеита *de novo* для всех препаратов вне зависимости от механизма действия, при этом МАТ более эффективны в предотвращении обострений по сравнению с СЕК и ЭТЦ.

Сходные результаты были получены в метаанализе 33 РКИ, включавшем 4544 пациента, получавших ГИБП (МАТ, иИЛ-17, ЭТЦ) и 2497 пациентов, получавших плацебо. В 11 из 33 РКИ применялись иИЛ-17, в том числе в 8 — СЕК, в 3 — ИКС. Риск увеита в сравнении с плацебо составил для МАТ 0,46, для ЭТЦ — 0,55, для иИЛ-17 — 1,38, что подтвердило приоритет МАТ [66].

В метаанализ сравнительной оценки таргетных препаратов по воздействию на СпА-ассоциированный увеит, выполненный британскими авторами, наряду с иФНО- α и иИЛ-17 включены иЯК [67]. При сопоставлении с плацебо все препараты продемонстрировали протективный эффект в отношении увеита с наименьшим относительным риском развития для МАТ и иЯК (0,32 для обеих групп) и несколько большим для иИЛ17 и ЭТЦ (0,42 и 0,43 соответственно). Статистически значимых различий между группами не было выявлено при сравнении как частоты обострений, так и риска впервые возникшего увеита. Таким образом, результаты метаанализа показали, что иФНО- α , иИЛ-17 и иЯК способствуют улучшению течения увеита при акСпА.

Заключение

Несмотря на прогресс в терапии СпА и широкое применение таргетных препаратов, выбор оптимальной концепции лечения увеита при СпА остается сложной задачей для офтальмологов и ревматологов. Имеющийся на сегодня спектр противовоспалительных препаратов с разными механизмами действия открывает широкие возможности обеспечения контроля глазного и суставного воспаления. В соответствии с рекомендациями ASAS, при выборе ГИБП у пациентов с акСпА и увеитом следует отдавать предпочтение МАТ. При этом оговаривается, что данная рекомендация относится к случаям с частыми, осложненными или недавними эпизодами увеита. В то же время исследования последних лет показывают, что все ГИБП/тсБПВП уменьшают частоту обострений увеита в сравнении с плацебо, а случаи увеита *de novo* редки на всех линиях лечения, поэтому другие препараты могут быть выбраны, если увеит не является основным показанием к применению ГИБП. По-видимому, течение увеита на фоне таргетной терапии зависит не только от свойств конкретного препарата, но и от других факторов, из которых важным является предшествующий анамнез увеита.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Увеиты неинфекционные: клинические рекомендации ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», ООО «Общество офтальмологов России». 2024. [Non-infectious uveitis: Clinical guidelines of the Association of Ophthalmologists, Society of Oph-

thalmologists of Russia. 2024 (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (Accessed: 12 July 2024).

2. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis.

- Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):2-16. doi: 10.1080/09273948.2016.1196713
3. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Development of classification criteria for the uveitides. *Am J Ophthalmol.* 2021;228:96-105. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.061
 4. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(12):1511-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035
 5. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2024;18(1):1-37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108
 6. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):846-862. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.002
 7. D'Ambrosio EM, La Cava M, Tortorella P, Gharbiya M, Campanella M, Iannetti L. Clinical features and complications of the HLA-B27-associated acute anterior uveitis: A metanalysis. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):689-701. doi: 0.3109/08820538.2016.1170158
 8. Bernal-Morales C, Ramanan AV, Pavesio C. Use of immunomodulators in non-infectious uveitis: Lights and shadows. *Eye (Lond).* 2024;38(17):3231-3242. doi: 10.1038/s41433-024-03294-9
 9. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):513-519. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):513-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-513-519
 10. Морозов ВИ. Гемато-офтальмический барьер: структурно-функциональные особенности. *Российский офтальмологический журнал.* 2017;10(4):68-72. [Morozov VI. A hematoophthalmic barrier: Structural and functional features. *Russian Ophthalmological Journal.* 2017;10(4):68-72 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-68-72
 11. Fiorelli VM, Bhat P, Foster CS. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy and recurrent acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(2):116-120. doi: 10.3109/09273941003587558
 12. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1277-1279.
 13. Benitez-del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond).* 2000;14(Pt 3A):340-343. doi: 10.1038/eye.2000.84
 14. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА, Разумова ИЮ, Бадюкин ВВ, Эрдес Ш. Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(Прил 1):33-37. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rummyantseva OA, Razumova IYu, Badokin VV, Erdes ShF. Course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl 1):33-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-33-37
 15. Zu Hoerste MM, Walscheid K, Tappeiner C, Zurek-Imhoff B, Heinz C, Heiligenhaus A. The effect of methotrexate and sulfasalazine on the course of HLA-B27-positive anterior uveitis: Results from a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(10):1985-1992. doi: 10.1007/s00417-018-4082-x
 16. Bouzid N, Jamilloux Y, Chapurlat R, Pradat P, De Parisot A, Kodjikian L, et al. Impact of systemic treatments on the course of HLA-B27-associated uveitis: A retrospective study of 101 patients. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230560. doi: 10.1371/journal.pone.0230560
 17. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
 18. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2010;117(3):576-584. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.08.010
 19. Poizeau F, Leducq S, Fardet L, Beylot-Barry M, Chaby G, Chastagner M, et al.; Psoriasis Research Group (GRPsO) and the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. Treatment of moderate-to-severe psoriasis in adults: An expert consensus statement using a Delphi method to produce a decision-making algorithm. *Ann Dermatol Venereol.* 2024;151(3):103287. doi: 10.1016/j.annder.2024.103287
 20. Гайдюкова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, Оттева ЭН, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):474-484. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, Otteva EN, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):474-484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
 21. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
 22. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézín AP, Chee SP, et al.; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-773. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017
 23. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2447-2451. doi: 10.1002/art.21197
 24. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: Results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585
 25. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MS, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1843-1848. doi: 10.3899/jrheum.131289
 26. Lee JT, Yates WB, Rogers S, Wakefield D, McCluskey P, Lim LL. Adalimumab for the treatment of refractory active and inactive non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1672-1678. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311234
 27. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002
 28. Yazgan S, Celik U, Işık M, Yeşil NK, Baki AE, Şahin H, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol.* 2017;37(1):139-145. doi: 10.1007/s10792-016-0239-y
 29. van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, Griep EN, Koehorst CBJM, et al. Reduced occurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis treated

- with golimumab – The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019;46(2):153–159. doi: 10.3899/jrheum.180312
30. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):838–844. doi: 10.1002/acr.22848
 31. van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, Rath T, Rosenbaum JT, Misterska-Skora M, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW. *RMD Open*. 2020;6(1):e001161. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001161
 32. van der Horst-Bruinsma IE, van Bentum RE, Verbraak FD, Deodhar A, Rath T, Hoepken B, et al. Reduction of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis on certolizumab pegol treatment: Final 2-year results from the multicenter phase IV C-VIEW study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211003803. doi: 10.1177/1759720X211003803
 33. Martín-Varillas JL, Sanchez-Bilbao L, Calvo-Río V, Adán A, Hernanz I, Gallego-Flores A, et al. Long-term follow-up of certolizumab pegol in uveitis due to immune-mediated inflammatory diseases: Multicentre study of 80 patients. *RMD Open*. 2022;8(2):e002693. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002693
 34. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): Clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(1):1–2. doi: 10.1080/09273940801899822
 35. Rosenbaum JT. Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3736–3737. doi: 10.1002/art.20754
 36. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al.; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230–3236. doi: 10.1002/art.11325
 37. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):226–229. doi: 10.1136/ard.2008.103192
 38. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):925. doi: 10.1136/bjo.87.7.925
 39. Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S, Madero-Prado R, Martín-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):731–732. doi: 10.1093/rheumatology/ken091
 40. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3248–3252. doi: 10.1002/art.22918
 41. Raffener B, Ometto F, Bernardi L, Botsios C, Punzi L. Inefficacy or paradoxical effect? Uveitis in ankylosing spondylitis treated with etanercept. *Case Rep Med*. 2014;2014:471319. doi: 10.1155/2014/471319
 42. Kwon HY, Kim YJ, Kim TH, Ahn SJ. Comparison of incidence or recurrence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor inhibitors. *J Clin Med*. 2024;13(3):912. doi: 10.3390/jcm13030912
 43. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68–86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68–86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
 44. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лила АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):400–406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;55(4):400–406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
 45. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Саблева НА, Сапожников КВ, Соколова ВД, Толкачева ДГ. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):594–601. [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sableva NA, Sapozhnikov KV, Sokolova VD, Tolkacheva DG. Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):594–601 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-601
 46. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev*. 2020;19(1):102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429
 47. How Shing Koy E, Labauge P, Baillet A, Prati C, Marotte H, Pers YM. Immunomodulation with IL-17 and TNF- α in spondyloarthritis: Focus on the eye and the central nervous system. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211025894. doi: 10.1177/1759720X211025894
 48. Jacquot R, Kodjikian L, Chapurlat R, Sève P. Targeted therapies for uveitis in spondyloarthritis: A narrative review. *Joint Bone Spine*. 2024;(91):105697. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105697
 49. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2(52):52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107
 50. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL; AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015;122(5):939–948. doi: 10.1016/j.optha.2014.12.033
 51. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Gladman DD, Blanco R, et al. Incidence of uveitis in secukinumab-treated patients with ankylosing spondylitis: Pooled data analysis from three phase 3 studies. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):294–299. doi: 10.1002/acr2.11139
 52. Deodhar A, Poddubnyy D, Rahman P, Ermann J, Tomita T, Bolce R, et al. Long-term safety and efficacy of ixekizumab in patients with axial spondyloarthritis: 3-year data from the COAST program. *J Rheumatol*. 2023;50(8):1020–1028. doi: 10.3899/jrheum.221022
 53. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2024;18(1):35–46. [Mazurov VI, Erdes SF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
 54. Годзенко АА, Агафонова ЕМ, Димитрева АЕ, Разумова ИЮ, Урумова ММ. Течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):590–595. [Godzenko AA, Agafonova EM, Dimitreva AE, Razumova IYu, Urumova MM. Course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis during the interleukin 17 inhibitors therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):590–595 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-590-595

55. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601
56. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis and an inadequate response to non-steroidal antiinflammatory drug therapy: One-year results of a double-blind, placebo-controlled study and open-label extension. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(1):70-80. doi: 10.1002/art.41911
57. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, Sieper J, van den Bosch F, Kim TH, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: Results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open*. 2022;8(2):e002280. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002280
58. Baraliakos X, van der Heijde D, Sieper J, Inman RD, Kameda H, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis refractory to biologic therapy: 2-year clinical and radiographic results from the open-label extension of the SELECT-AXIS 2 study. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):197. doi: 10.1186/s13075-024-03412-8
59. Vitale A, Palacios-Olíd J, Caggiano V, Ragab G, Hernández-Rodríguez J, Pelegrín L, et al. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in non-infectious inflammatory ocular diseases: A prospective cohort study from the international AIDA network registries. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1439338. doi: 10.3389/fmed.2024.1439338
60. Kraev K, Uchikov P, Hristov B, Kraeva M, Basheva-Kraeva Y, Popova-Belova S, et al. Coexistence of ankylosing spondylitis and Behçet's disease: Successful treatment with upadacitinib. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(4):e1242. doi: 10.1002/iid3.1242
61. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: A retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1631-1634. doi: 10.1136/ard.2006.052092
62. Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, Olsen IC, Forsblad-d'Elia H, Askling J, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: Results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1515-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210931
63. Wendling D, Joshi A, Reilly P, Jalundhwa YJ, Mittal M, Bao Y. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: An analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2515-2521. doi: 10.1185/03007995.2014.969368
64. Khoury G, Morel J, Combe B, Lukas C. Occurrence of anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: Comparing the soluble receptor to monoclonal antibodies in a large observational cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):94. doi: 10.1186/s13075-020-02187-y
65. Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, Di Giuseppe D, Glinborg B, Forsblad-d'Elia H, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: Does the choice of biological therapy matter? *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1445-1452. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220420
66. Roche D, Badard M, Boyer L, Lafforgue P, Pham T. Incidence of anterior uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with anti-TNF or anti-IL17A: A systematic review, a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):192. doi: 10.1186/s13075-021-02549-0
67. Bechman K, Yang Z, Adas M, Nagra D, S Uğuzlar A, Russell MD, et al. Incidence of uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with biologics or targeted synthetics: A systematic review and network meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(5):704-714. doi: 10.1002/art.42788

Годзенко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>

Шеремет Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

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

Эффективность и безопасность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: результаты 48 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS

Л.П. Ананьева¹, М.Н. Старовойтова¹, И.З. Гайдукова^{2,3}, Г.В. Лукина⁴, Е.В. Зонина⁵, Л.В. Елисеева⁶, Г.Ф. Фатхуллина⁷, Д.И. Абдулганиева^{8,9}, Д.Г. Кречикова¹⁰, Т.В. Кропотина¹¹, О.Б. Несмеянова¹², И.Б. Виноградова¹³, Е.С. Жугрова^{3,14}, Л.В. Иванова¹⁵, Н.Е. Никуленкова¹⁶, О.Р. Зиганшин¹⁷, Т.В. Плаксина¹⁸, М.В. Злобин¹⁸, Ю.Ю. Грабовецкая¹⁹, Н.Ф. Сорока²⁰, О.Б. Ершова²¹, Т.В. Поварова²², О.Н. Аношенкова²³, А.А. Луцкий²⁴, А.В. Зинкина-Орихан²⁴, Ю.Н. Линькова²⁴, Е.А. Фокина²⁴, А.А. Порозова²⁴, П.С. Пухтинская²⁴, А.В. Еремеева²⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30
³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41А
⁴ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» 111123, Российская Федерация, Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1
⁵ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52
⁶ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и иммуногенности дивозилимаба (ДИВ), анти-CD20 моноклонального антитела, у пациентов с системной склеродермией (ССД).

Материалы и методы. В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с ССД, соответствующие критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г., со значением модифицированного кожного счета по Rodnan (mRSS, modified Rodnan skin score) 10–20 баллов и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) $\geq 40\%$ от должного. Инфузии ДИВ осуществлялись в дозе 250 мг на неделях 0 и 2 и в дозе 500 мг на неделе 24 с последующим введением ДИВ в открытом режиме, начиная с недели 48. В данной публикации представлены данные, полученные за 48 недель исследования (до инфузии ДИВ на неделе 48). Первичной конечной точкой являлось изменение значения mRSS на неделе 48 относительно исходного уровня. В качестве вторичной конечной точки учитывалось изменение ФЖЕЛ на неделе 48. Показатели безопасности включали в себя частоту и профиль нежелательных явлений и нежелательных реакций (НР). Оценка иммуногенности проводилась путем определения связывающих (САТ) и нейтрализующих антител на неделях 2, 24 и 48.

Результаты. 151 пациент рандомизирован в группы ДИВ ($n=76$) и плацебо ($n=75$). Большинство участников были женского пола; медиана длительности заболевания составила около 3–4 лет. Исходно в группах ДИВ и плацебо mRSS составлял в среднем 14 и 13 баллов, а его изменение на неделе 48 составило $-5,8 \pm 1,1$ и $-2,7 \pm 1,0$ соответственно (разница скорректированных средних $-3,1$; 95%-й доверительный интервал: $-4,5$; $-1,7$; $p<0,0001$). На фоне терапии ДИВ наблюдалась стабилизация функции легких. Продемонстрирован сопоставимый профиль безопасности ДИВ и плацебо. Наиболее частыми НР были инфузионные реакции и снижение числа лимфоцитов. В группе ДИВ тяжелых и серьезных НР не зарегистрировано. Все НР были 1–2-й степени тяжести. У 5,3% (4/76) пациентов в группе ДИВ выявлены САТ без нейтрализующей активности.

Заключение. ДИВ продемонстрировал статистически значимое снижение выраженности кожного фиброза, положительное влияние на функцию внешнего дыхания и благоприятный профиль безопасности, что позволяет рассматривать его в качестве актуальной терапевтической опции при ССД.

Ключевые слова: дивозилимаб, системный склероз, системная склеродермия

Для цитирования: Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зонина ЕВ, Елисеева ЛВ, Фатхуллина ГФ, Абдулганиева ДИ, Кречикова ДГ, Кропотина ТВ, Несмеянова ОБ, Виноградова ИБ, Жугрова ЕС, Иванова ЛВ, Никуленкова НЕ, Зиганшин ОР, Плаксина ТВ, Злобин МВ, Грабовецкая ЮЮ, Сорока НФ, Ершова ОБ, Поварова ТВ, Аношенкова ОН, Луцкий АА, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Фокина ЕВ, Порозова АА, Еремеева АВ. Эффективность и безопасность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: результаты 48 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):158–167.

THE EFFICACY AND SAFETY OF DIVOZILIMAB IN PATIENT WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: 48-WEEK RESULTS OF THE RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED PHASE III CLINICAL STUDY LIBERIUS

Lidia P. Ananyeva¹, Mayya N. Starovoytova¹, Inna Z. Gaydukova^{2,3}, Galina V. Lukina⁴, Elena V. Zonova⁵, Larisa V. Eliseeva⁶, Gulshat F. Fatkhullina⁷, Diana I. Abduganieva^{8,9}, Diana G. Krechikova¹⁰, Tatiana V. Kropotina¹¹, Olga B. Nesmeyanova¹², Irina B. Vinogradova¹³, Elena S. Zhugrova^{3,14}, Larisa V. Ivanova¹⁵, Natalya E. Nikulenkova¹⁶, Oleg R. Ziganshin¹⁷, Tatiana V. Plaksina¹⁸, Maksim V. Zlobin¹⁸, Yulia Yu. Grabovetskaya¹⁹, Nikolay F. Soroka²⁰, Olga B. Ershova²¹, Tatyana V. Povarova²², Olga N. Anoshenkova²³, Anton A. Lutskii²⁴, Arina V. Zinkina-Orikhan²⁴, Yulia N. Linkova²⁴, Ekaterina A. Fokina²⁴, Anastasiya A. Porozova²⁴, Polina S. Pukhtinskaia²⁴, Anna V. Eremeeva²⁴

Минздрава России
634050, Российская
Федерация, г. Томск,
Московский тракт, 2
ГБУЗ Республиканская
клиническая больница
имени Г.Г. Куватова
450005, Российская
Федерация, Уфа,
ул. Достоевского, 132
ГБУЗ «Республиканская
клиническая больница
Министерства
здравоохранения
Республики Татарстан»
420064, Российская
Федерация, Казань,
Оренбургский
тракт, 138
ГБОУ ВО «Казанский
государственный
медицинский
университет»
420012, Российская
Федерация, Казань,
ул. Булгера, 49
ЧУЗ «Клиническая
больница «РЖД-
Медицина» города
Смоленск»
214025, Российская
Федерация, Смоленск,
1-й Краснофлотский
пер., 15
БУЗ Омской
области «Областная
клиническая больница»
644012, Российская
Федерация, Омск,
Березовая ул., 3
ГБУЗ «Челябинская
областная клиническая
больница»
454048, Российская
Федерация, Челябинск,
ул. Воровского, 70
ГБУЗ Ульяновская
областная
клиническая
больница
432063, Российская
Федерация, Ульяновск,
ул. III Интернационала, 7
ОО «Медико-
санитарная часть № 157»
196066, Российская
Федерация,
Санкт-Петербург,
ул. Варшавская, 100
ОО «МЕДСИ-Ижевск»
426000, Российская
Федерация, Ижевск,
ул. Карла Маркса, 453а
ОО «БиоМед»

The aim of the study is to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of divozilimab (DIV), anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with systemic sclerosis (SS).

Materials and methods. Patients with SS according to ACR/EULAR (American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 criteria with modified Rodnan skin score (mRSS) ≥ 10 and ≤ 20 and forced vital capacity (FVC) $\geq 40\%$ from the due took part in the study. Infusions of DIV 250 mg were administered on weeks 0 and 2, and DIV 500 mg — on week 24 with the subsequent use in open mode, starting from week 48. This publication presents data obtained for 48 weeks of trial (before the DIV infusion at week 48). Primary endpoint was the change in the mRSS from baseline to week 48. The dynamic of FVC was estimated as the secondary endpoint. The safety evaluation included the frequency and profile of adverse events and adverse reactions (ARs). Immunogenicity was assessed by detection of binding and neutralizing anti-drug antibodies on weeks 2, 24 and 48.

Results. 151 patients were randomized into two groups: DIV ($n=76$) and Placebo ($n=75$). The most were female; the median duration of the disease was about 3–4 years. The initial value of the mRSS was 14 and 13 points in DIV and PBO groups, respectively. The change of mRSS from baseline to week 48 was -5.8 ± 1.1 points in DIV group and -2.7 ± 1.0 points in Placebo group (adjusted mean difference (AMD) with 95% confidence interval -3.1 (-4.5 ; -1.7); $p < 0.0001$). The lung function was stable in patients treated with DIV. A comparable safety profile of DIV and PBO was demonstrated. The most frequent ARs were infusion reactions and a decrease in the number of lymphocytes. There were no severe and serious ARs in DIV group. All infusion reactions were mild and moderate. 5.3% (4/76) patients in DIV group had binding antibodies without neutralizing activity.

Conclusion. Divosilimab has demonstrated a significant decrease in severity of skin fibrosis, a positive effect on the respiratory function and a favorable safety profile, which allows to consider it as a promising therapeutic option for SS.

Key words: divozilimab, systemic sclerosis, systemic scleroderma

For citation: Ananyeva LP, Starovoytova MN, Gaydukova IZ, Lukina GV, Zonova EV, Eliseeva LV, Fatkhullina GF, Abdulganieva DI, Krechikova DG, Kropotina TV, Nesmeyanova OB, Vinogradova IB, Zhugrova ES, Ivanova LV, Nikulenkov NE, Ziganshina OR, Plaksina TV, Zlobin MV, Grabovetskaya YuYu, Soroka NF, Ershova OB, Povarova TV, Anoshenko ON, Lutskii AA, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Fokina EA, Porozova AA, Eremeeva AV. The efficacy and safety of divozilimab in patient with systemic sclerosis: 48-week results of the randomized double-blind placebo-controlled phase III clinical study LIBERIUS. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):158–167 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-158-167

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием сосудистых нарушений и фиброза кожи и внутренних органов, в основе которых лежат иммунные механизмы [1–3]. ССД проявляется васоспастическими сосудистыми реакциями по типу феномена Рейно, а также воспалением и активацией фиброобразования в тканях с нарушением их функции [1, 2]. Степень вовлечения различных структур, прежде всего жизненно важных органов, может существенно влиять на прогноз и качество жизни пациентов [3–5]. С учетом многообразия патогенетических нарушений и клинических проявлений для терапии ССД предложен широкий спектр лекарственных препаратов, оказывающих иммуносупрессивное, противовоспалительное, антифиброзное или вазоактивное действие. Выбор тактики ведения пациентов с ССД и приоритетность назначения препаратов определяются преобладающими симптомами, что отражено в международных [2] и национальных [6] клинических рекомендациях. Возможность таргетного воздействия на элементы иммунопатогенеза представляет большой интерес. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов при ССД активно изучается, при этом их роль в терапии отдельных доменов заболевания становится приоритетной [2, 7]. Так, в клинических ситуациях с преобладанием фиброза кожи и/или интерстициального поражения легких рассматривается применение анти-В-клеточной терапии

(ритуксимаба) и ингибитора интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаба) [2].

В основе развития ССД лежат нарушения как приобретенного, так и врожденного иммунитета, приводящие к изменению иммунологической толерантности и продукции специфических аутоантител (аутоАТ) [8, 9]. Дисрегуляция В-клеток памяти и плазматических клеток является центральным механизмом развития аутоиммунных реакций. Важно, что В-клетки не только являются предшественниками антителопродуцирующих клеток, но и выполняют ряд иммунорегуляторных функций, в частности активируют процессы фиброобразования, включающие повышенное накопление коллагена и компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях [10, 11]. Также В-клетки обеспечивают синтез таких провоспалительных и профиброзных цитокинов, как ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β и ИЛ-13, что способствует воспалению, эндотелиальной дисфункции, синтезу внеклеточного матрикса, рекрутированию и активации фибробластов и иммунных клеток, а в конечном итоге приводит к прогрессированию фиброза [9]. Ключевая роль В-лимфоцитов в иммунопатогенезе ССД позволяет рассматривать их деплецию в качестве перспективного терапевтического подхода [2, 4, 9].

Дивозилимаб (ДИВ) — гуманизированное моноклональное антитело (АТ) класса IgG1, обладающее специфичностью к антигену CD20. Особенностью структуры ДИВ является модификация профиля гликозилирования

600005, Российская Федерация, Владимир, ул. Никитина, 6
¹⁷ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Яблочкина, 24
¹⁸ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» 603093, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
¹⁹ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» 236041, Российская Федерация, Калининград, ул. Александра Невского, 14
²⁰ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» 220087, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8
²¹ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева» 150003, Российская Федерация, Ярославль, Загородный сад, 11
²²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов» 410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7а, стр. 2
²³ООО «Неббиоло» 634009, Российская Федерация, Томск, пер. Островского, 23
²⁴АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1

Fc-фрагмента молекулы. Это обеспечивает повышенную аффинность к FcγRIIIa рецепторам эффекторных иммунных клеток (НК-клеток, моноцитов, макрофагов) с более эффективной реализацией антителозависимой клеточной цитотоксичности и фагоцитоза. ДИВ обеспечивает более выраженное истощение (деплецию) пула В-клеток по сравнению с ритуксимабом, не имеющим подобную модификацию [12].

В данной статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности применения препарата ДИВ у взрослых пациентов с ССД.

Пациенты и методы

BCD-132-5/LIBERIUS — международное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы у пациентов с ССД (ClinicalTrials.gov: NCT05726630). Исследование проводится в 26 центрах на территории Российской Федерации и в 1 центре на территории Республики Беларусь. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (good clinical practice) и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Перед включением все пациенты подписывали форму информированного согласия (ИС).

Критерии отбора. В исследование включали пациентов в возрасте ≥18 лет с ССД, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [13], со значением модифицированного кожного счета по Rodnan (mRSS, modified Rodnan skin score) 10–20 баллов и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) ≥40% от должной величины. Допускалось включение пациентов с mRSS=7–9 баллов при условии активного прогрессирования заболевания (увеличение mRSS на 25% или на 5 баллов за 6 месяцев до скрининга).

В исследование не включали лиц с индуцированной склеродермией, объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) <50% и ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7; отсутствием IgG АТ к вирусу Varicella zoster.

Дизайн исследования. Пациенты с ССД, соответствующие критериям включения, были подвергнуты блоковой рандомизации в соотношении 1:1 в группу ДИВ или в группу плацебо. Была использована система IWRS (Interactive Web Response System). ДИВ вводился в виде однократной внутривенной инфузии в дозе 250 мг на неделях 0 и 2 и далее в дозе 500 мг на неделе 24. Начиная с недели 48 все пациенты будут получать препарат в открытом режиме. В данной публикации представлены данные, полученные за 48 недель исследо-

вания (до инфузии ДИВ на неделе 48). Плацебо использовалось в те же сроки в объеме, аналогичном объему ДИВ. Все пациенты получали премедикацию блокаторами гистаминовых рецепторов, метилпреднизолоном в дозе 100 мг и парацетамолом. Заслеплены были члены исследовательской команды, субъекты, спонсор исследования. Для сохранения заслепления ДИВ/плацебо поставлялись в центры в идентичных упаковках.

Параметры оценки. В ходе исследования оценивались эффективность, безопасность, иммуногенность и фармакодинамика ДИВ.

Параметры эффективности. Первичной конечной точкой исследования являлось изменение mRSS на неделе 48 относительно исходного значения [14]. Индекс mRSS отражает выраженность уплотнения кожи в 17 анатомических областях. Оценка у каждого пациента выполнялась одним врачом на протяжении всего исследования. Все оценивающие врачи прошли соответствующее обучение до включения первого пациента. Вторичной конечной точкой являлось изменение ФЖЕЛ на неделе 48 относительно исходного значения. К другим конечным точкам относились изменения ФЖЕЛ (% от должного), ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и качества жизни. Спирометрия выполнялась по стандартной методике без применения бронхолитика. Качество жизни оценивалось по опросникам FACIT-dyspnea (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea) [15], SF-36 (Short Form (36) Health Survey) [16], Европейскому опроснику качества жизни EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) [17], шкале депрессии Бека, индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index).

Параметры фармакодинамики. Образцы крови для оценки фармакодинамики забирались до первого введения ДИВ/плацебо и далее на неделях 24 и 48. Исследовались наличие и уровень АТ к Scl-70 (анти-Scl-70) и анти-центромерных аутоАТ, АТ к РНК-полимеразе III (RP11 и RP155). Образцы анализировали с использованием валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА).

Параметры безопасности. Нежелательное явление (НЯ) — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. НЯ регистрировали в соответствии с Общими терминологическими критериями для обозначения нежелательных явлений (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0 и обобщали с использованием медицинского словаря MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), версия 25.1. Нежелательная реакция (НР) определялась как НЯ, связанное с применением исследуемой терапии.

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

²Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41A
⁴Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of the Department of Healthcare of Moscow 111123, Russian Federation, Moscow, Novogireevskaya str., 1, корпус 1

⁵Novosibirsk State Medical University 630099, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52
⁶Siberian State Medical University 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt, 2
⁷Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvатов 450005, Russian Federation, Ufa, Dostoevskogo str., 132

⁸Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan 420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgsky trakt, 138

⁹Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49

¹⁰Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Smolensk 214025, Russian Federation, Smolensk, 1-ya Krasnoflotsky lane, 15

Параметры иммуногенности. Образцы крови для анализа иммуногенности забирались до первого введения ДИВ/плацебо и далее на неделях 2, 24 и 48. Образцы анализировали с использованием валидированного метода ИФА (связывающие АТ (САТ)) и клеточного метода (нейтрализующие АТ (НАТ)). Оценивалось относительное число пациентов с наличием САТ и НАТ к препарату.

Статистические методы. Гипотезой исследования являлось превосходство ДИВ над плацебо по первичной конечной точке. Критерием эффективности являлась разница изменения mRSS на неделе 48 по сравнению с исходными значениями между группами. На основании доступных литературных данных об эффективности терапии ССД [18–21] было рассчитано, что для выявления размера эффекта в 3,31 (изменения относительно исходного значения –5,81 балла в группе ДИВ и –2,5 балла в группе плацебо) и доказательства гипотезы исследования с мощностью 90% и уровнем статистической значимости 0,025 выборка должна включать не менее 121 пациента.

Анализ эффективности проводили в популяции ИТТ (intention-to-treat), представленной всеми рандомизированными пациентами.

Проверка основной гипотезы исследования, оценка первичной и вторичной конеч-

ных точек эффективности осуществлялись с помощью смешанной линейной модели с применением подхода к вменению пропущенных значений treatment policy. Другие конечные точки проанализированы в смешанных моделях с повторными измерениями (MMRM, mixed effects model for repeated measures) без замены пропущенных значений. Опросники качества жизни оценивались по визитной описательной статистикой.

Анализ безопасности выполняли в популяции безопасности, включавшей всех пациентов, получивших хотя бы одно введение ДИВ/плацебо. Оценивались доли пациентов с НЯ, НР, серьезными НЯ (СНЯ), серьезными НР, тяжелыми НЯ и НР, инфузионными реакциями.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc., США).

Результаты

Исходные характеристики

С ноября 2022 г. по сентябрь 2023 г. 151 взрослый пациент был рандомизирован в группу ДИВ ($n=76$) или плацебо ($n=75$). 133 пациента завершили 48 недель исследования. Наиболее частой причиной выбывания в обеих группах стал отзыв ИС (рис. 1).

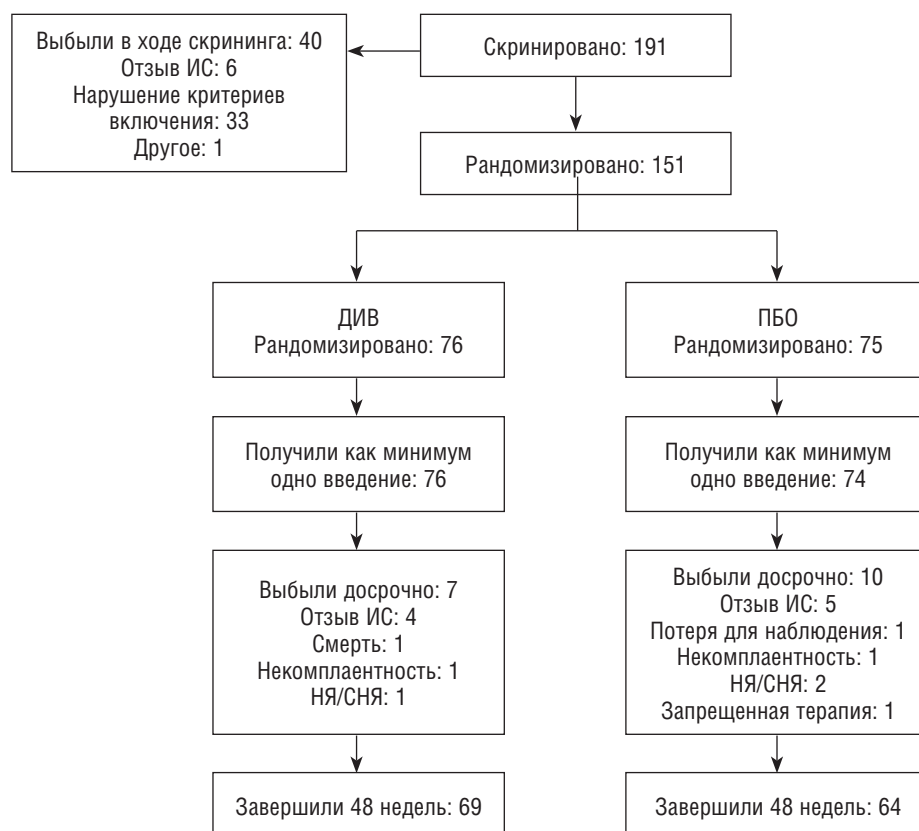


Рис. 1. Распределение пациентов: ИС – информированное согласие; ДИВ – дивозилимаб; ПБО – плацебо; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление

¹¹Omsk Regional Clinical Hospital 644012, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3
¹²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70
¹³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432063, Russian Federation, Ulyanovsk, III Internatsionala str., 7
¹⁴Medical Unit No. 157 196066, Russian Federation, Saint Petersburg, Varshavskaya str., 100
¹⁵MEDSI-Izhevsk 426000, Russian Federation, Izhevsk, Karla Marksa str., 453A
¹⁶BioMed LLC 600005, Russian Federation, Vladimir, Nikitina str., 6
¹⁷Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Yablochkina str., 24
¹⁸Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko 603093, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190
¹⁹Immanuel Kant Baltic Federal University 236041, Russian Federation, Kaliningrad, Aleksandra Nevskogo str., 14
²⁰Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology 220087, Republic of Belarus, Minsk, Semashko str., 8
²¹Yaroslavl Clinical Emergency Care Hospital named after N.V. Solovyov 150003, Russian Federation, Yaroslavl, Zagorodny sad, 11

Исходные характеристики пациентов были сопоставимы в обеих группах (табл. 1). Большинство рандомизированных больных были женского пола; медиана длительности заболевания составляла 3–4 года. Исходное значение mRSS в группах ДИВ и плацебо составляло в среднем 14 и 13 соответственно. Параметры функции внешнего дыхания соответствовали норме. В качестве сопутствующей терапии более половины пациентов получали системную терапию глюкокортикоидами, а также иммуносупрессанты (табл. 1)

Таблица 1. Исходные характеристики

Показатели	Группа ДИВ (n=76)	Группа плацебо (n=75)
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	53,0 [43,5; 63,0]	53,0 [44,0; 61,0]
Женский пол, n (%)	66 (86,8)	65 (86,7)
Мужской пол, n (%)	10 (13,2)	10 (13,3)
Европеоидная раса, n (%)	76 (100)	74 (98,7)
Монголоидная раса, n (%)	0	1 (1,3)
Длительность заболевания на момент скрининга (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,5 [22,3; 91,5]	41,9 [11,3; 91,1]
mRSS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,0 [12,0; 16,0]	13,0 [12,0; 16,0]
ФЖЕЛ (л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,9 [2,1; 3,5]	3,0 [2,5; 3,7]
ФЖЕЛ (% от должного), Ме [25-й; 75-й перцентили]	96,0 [75,5; 109,2]	96,0 [85,7; 109,4]
ОФВ1 (% от должного), Ме [25-й; 75-й перцентили]	92,5 [76,0; 108,0]	94,0 [85,4; 110,0]
ОФВ1/ФЖЕЛ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]
HAQ-DI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,8 [0,3; 1,3]	0,7 [0,3; 1,3]
Анти-Sci-70, n (%)	22 (28,9)	22 (29,3)
Антицентромерные АТ, n (%)	19 (25,0)	27 (36,0)
АТ к РНК-полимеразе III (RP11), n (%)	7 (9,2)	5 (6,7)
АТ к РНК-полимеразе III (RP155), n (%)	5 (6,6)	6 (8,0)
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [5,0; 14,5]	12,0 [5,0; 20,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,9 [1,1; 6,2]	3,2 [1,5; 6,0]
Предшествующая терапия ССД, n (%)		
Глюкокортикоиды системно	21 (27,6)	21 (28,0)
Иммуносупрессанты	14 (18,4)	18 (24,0)
Метотрексат	9 (11,8)	11 (14,7)
Гидроксихлорохин	1 (1,3)	6 (8,0)
Микофенолата мофетил	4 (5,3)	2 (2,7)
Азатиоприн	3 (3,9)	1 (1,3)
Хлорохин	0	1 (1,3)
Такролимус	0	1 (1,3)
Пенициламин	11 (14,5)	13 (17,3)
Циклофосфамид	3 (3,9)	3 (4,0)
Ритуксимаб	2 (2,6)	0
Нинтеданиб	1 (1,3)	0
Сопутствующая терапия ССД, n (%)		
Иммуносупрессанты	50 (65,8)	52 (69,3)
Метотрексат	15 (19,7)	21 (28,0)
Гидроксихлорохин	18 (23,7)	15 (20,0)
Микофенолата мофетил	15 (19,7)	11 (14,7)
Азатиоприн	1 (1,3)	5 (6,7)
Глюкокортикоиды системно	47 (61,8)	41 (54,7)

Примечание: ДИВ – дивозилимаб; mRSS – модифицированный кожный счет по Rodnan (modified Rodnan skin score); ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; АТ – антитела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ССД – системная склеродермия

Оценка эффективности

Первичная конечная точка. Скорректированное среднее изменение mRSS на неделе 48 относительно исходного значения составило $-5,8 \pm 1,1$ в группе ДИВ и $-2,7 \pm 1,0$ в группе плацебо. Разница скорректированных средних (95%-й доверительный интервал (95% ДИ)) между группой ДИВ и группой плацебо составила $-3,1$ (95% ДИ: $-4,5$; $-1,7$), что свидетельствует о доказанном превосходстве ДИВ в сравнении с плацебо по первичной конечной точке у взрослых больных ССД ($p < 0,0001$).

²²Clinical Hospital
"RZD-Medicine"
of Saratov
410004, Russian
Federation, Saratov,
1-y Stantsionny road, 7A,
building 2
²³Nebbiolo LLC
634009, Russian
Federation, Tomsk,
Ostrovskogo lane, 23
²⁴BIOCAD
198515, Russian
Federation, Saint
Petersburg, Strelna,
Svyazi str., 38, building 1

Контакты: Еремеева
Анна Викторовна,
eremeevaav@biocad.ru
Contacts: Anna Eremeeva,
eremeevaav@biocad.ru

Поступила 01.02.2025
Принята 06.02.2025

Таблица 2. Результаты оценки качества жизни ($M \pm SD$)

Показатели	Группа ДИВ (n=76)		Группа плацебо (n=75)	
	неделя 0	неделя 48	неделя 0	неделя 48
FACIT-Dyspnea				
подшкала FACIT-одышка	7,5±7,0	7,4±5,9	7,5±6,9	7,8±7,8
подшкала FACIT-функциональные ограничения	6,8±6,4	6,5±5,6	6,2±5,9	6,8±6,8
HAQ-DI	0,9±0,7	0,8±0,7	0,8±0,6	0,8±0,8
EQ-5D-3L				
Индекс	0,8±0,1	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2
Оценка состояния здоровья по ВАШ	59,3±16,2	64,5±14,0	59,8±17,4	62,6±18,7
SF-36				
физический компонент	37,9±9,1	38,8±9,3	36,6±10,9	38,8±10,2
психический компонент	49,3±10,0	50,1±9,9	50,8±10,0	49,8±11,5
Шкала депрессии Бека	7,9±5,6	7,0±5,0	7,3±5,1	6,3±4,5

Примечание: ДИВ – дивозилимаб; FACIT-dyspnea – Функциональная оценка терапии хронического заболевания – одышка (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea); HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; EQ-5D-3L – Европейский опросник качества жизни (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version); ВАШ – визуальная аналоговая шкала; SF-36 – Short Form (36) Health Survey

Вторичная конечная точка. Скорректированное среднее изменение ФЖЕЛ (л) на неделе 48 относительно исходного значения составило $0,15 \pm 0,08$ в группе ДИВ и $0,09 \pm 0,08$ в группе плацебо. Разница скорректированных средних между группами составила 0,05 (95% ДИ: $-0,10; 0,21$; $p=0,5$).

Другие конечные точки. Скорректированное среднее изменение ФЖЕЛ (% от должного) на неделе 48 в группах ДИВ и плацебо составило $3,05 \pm 2,56$ и $-0,53 \pm 2,59$ соответственно с разницей скорректированных средних 3,6 (95% ДИ: $-1,4; 8,6$); скорректированное среднее изменение ОФВ1 (% от должного) составило $-1,98 \pm 1,71$ и $-2,16 \pm 1,74$ соответственно с разницей скорректированных средних 4,1 (95% ДИ: $0,76; 7,5$); скорректированное среднее изменение ОФВ1/ФЖЕЛ составило $-0,015 \pm 0,01$ и $-0,021 \pm 0,01$ соответственно с разницей скорректированных средних 0,006 (95% ДИ: $-0,013; 0,025$).

Оценка качества жизни не выявила выраженной динамики ни по одному из опросников. Для обеих подшкал опросника FACIT-Dyspnea отмечалась некоторая тенденция к улучшению в группе ДИВ и к ухудшению в группе плацебо; для визуальной аналоговой шкалы опросника EQ-5D-3L и шкалы депрессии Бека отмечена положительная динамика в обеих группах. Указанные изменения были слабо выражены (табл. 2).

Оценка динамики иммунологических показателей

У большей части пациентов аутоАТ не обнаруживались (рис. 2). На фоне терапии ДИВ отмечалась тенденция к снижению количества пациентов с высоким уровнем и к увеличению числа больных со средним уровнем анти-ScI-70, в то время как для группы плацебо выявлено увеличение количества пациентов с высоким уровнем и уменьшение количества пациентов с низким уровнем этих аутоАТ (рис. 2а).

Доля пациентов, позитивных по анти-центромерным АТ, исходно была выше в группе плацебо и оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения. При этом в обеих группах отмечалось уменьшение количества пациентов с высоким уровнем и увеличение числа больных со средним, низким и пограничным уровнями антицентромерных АТ (рис. 2б).

АТ к РНК-полимеразе III (RP11 или RP155) обнаруживались у небольшой части пациентов. В группе ДИВ более выражено уменьшилось число пациентов с АТ к RP11 (рис. 2в), а также наблюдалось снижение числа больных с высоким и средним уровнем АТ к RP155 по сравнению с группой плацебо (рис. 2г).

Оценка безопасности

На протяжении анализируемого периода профили безопасности ДИВ и плацебо были сопоставимы (табл. 3); статистически значимых различий между группами зарегистрировано не было ($p \geq 0,05$). Как минимум одно НЯ было зафиксировано у 53,9 % (41/76) пациентов в группе ДИВ и у 62,2% (46/74) в группе плацебо. Связь с терапией была отмечена в 25,0% (19/76) и 32,4% (24/74) случаев соответственно. Наиболее часто ($>3\%$) сообщалось об отклонениях лабораторных параметров, инфузионных реакциях, инфекциях (преимущественно дыхательных путей). К самым частым НЯ, связанным с терапией, относились инфузионные реакции, снижение числа лимфоцитов и инфекции дыхательных путей. Симптомы инфузионных реакций включали озноб, боль в горле, головную боль, лихорадку и тошноту. Большинство НЯ было 1–2-й степени тяжести. Тяжелые НЯ наблюдались у 3,9% (3/76) больных в группе ДИВ и у 8,1% (6/74) в группе плацебо. Связь с терапией, по мнению исследователей, имела место для таких НЯ, как карцинома шейки матки, стадия 0 и повышение артериального

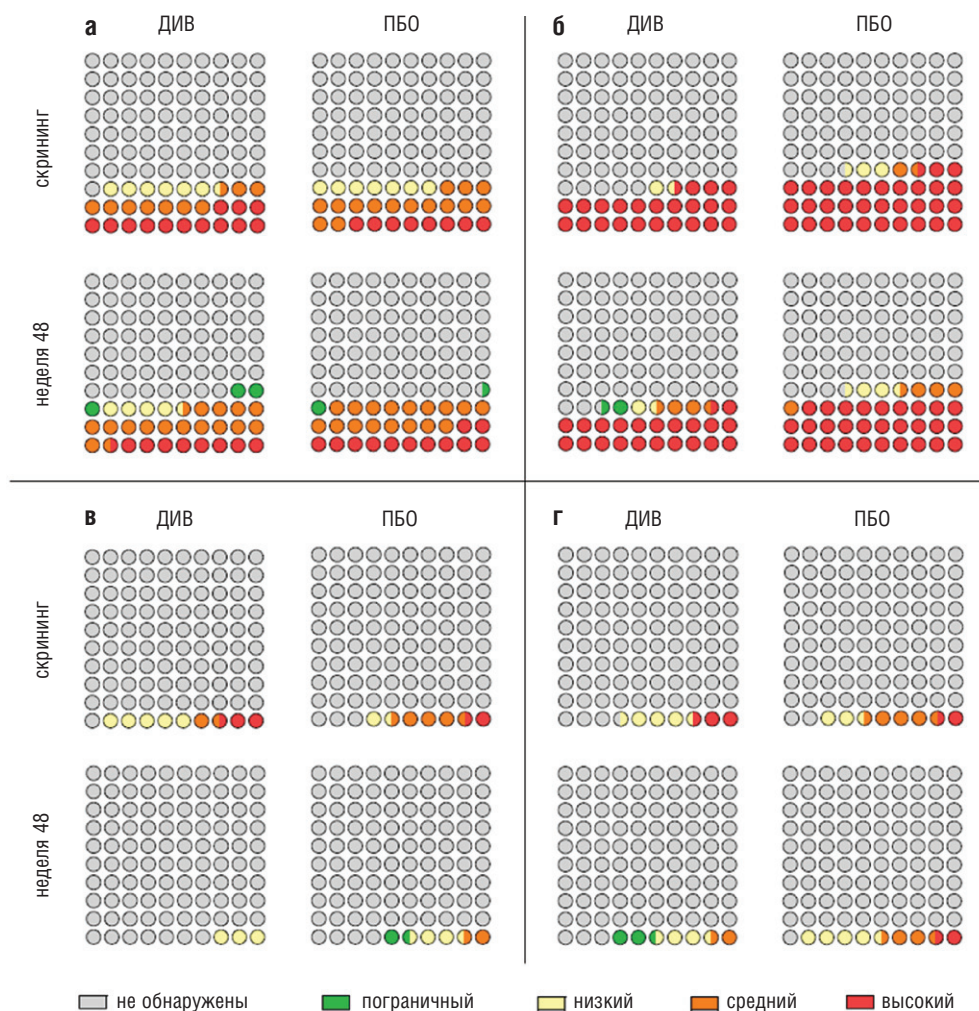


Рис. 2. Динамика иммунологических показателей: а – анти-Scl-70 антитела; б – антицентромерные антитела; в – антитела к РНК-полимеразе III (RP11); г – антитела к РНК-полимеразе III (RP155); ДИВ – дивозилимаб; ПБО – плацебо

давления, в группе плацебо. В группе ДИВ тяжелых НР не зарегистрировано. Все инфузионные реакции были легкой или умеренной степени тяжести.

У двух пациентов в каждой группе сообщалось как минимум об одном СНЯ. В группе плацебо СНЯ были представлены карциномой шейки матки, стадия 0 у одного пациента; у второго было последовательно зарегистрировано три события, имевшие критерии серьезности: транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения и ишемический инсульт. В группе ДИВ СНЯ были представлены острым инфарктом миокарда и внутрикистой папилломой молочной железы. Связь с терапией, по мнению исследователей, имела только у карциномы шейки матки, стадия 0. Острый инфаркт миокарда в группе ДИВ, не связанный с препаратом, стал единственным НЯ, завершившимся летальным исходом. Пациент с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса, желудочковой экстрасистолью 4-й градации по Лауну, пароксизмальной атриовентрикулярной узловой тахикардией получил две инфузии ДИВ. Через 3 дня после последнего введения на фоне удовлетворительного состояния пациент предъявил жалобы на одышку, ощущение нехватки воздуха, стеснение, боли в груди. Констатирована смерть, наступившая до приезда бригады скорой медицинской помощи. По заключению судеб-

но-медицинского исследования, причиной смерти явился острый инфаркт миокарда на фоне ишемической болезни сердца и системного заболевания – ССД.

В трех случаях (1 – в группе ДИВ, 2 – в группе плацебо) пациенты досрочно прекратили участие в исследовании по причине НЯ; связь с терапией отсутствовала.

Оценка иммуногенности

В рамках анализируемого периода у 5,3% (4/76) пациентов в группе ДИВ были выявлены САТ к препарату, нейтрализующая активность которых не была подтверждена.

Обсуждение

Механизм действия ДИВ заключается во взаимодействии с поверхностным антигеном CD20, что приводит к деплеции экспрессирующих его В-лимфоцитов: пре-В-клеток, зрелых В-клеток и В-клеток памяти. Несмотря на отсутствие прямого воздействия ДИВ на CD27⁺CD38⁺CD20-клетки (плазмобласты и плазмочиты), их количество закономерно снижается за счет деплеции предшественников [22]. В представленном исследовании тенденция к снижению уровня специфических аутоАТ, прежде всего к топоизомеразе I (анти-Scl-70) и к РНК-полимеразе III, может косвенно свидетельствовать о положительном

Таблица 3. Показатели безопасности. Популяция безопасности, n (%)

Параметры	ДИВ (n=76)	Плацебо (n = 74)
НЯ	41 (53,9)	46 (62,2)
НР	19 (25,0)	24 (32,4)
СНЯ	2 (2,6)	2 (2,7)
СНР	0	1 (1,4)
НЯ 3-й и более степени тяжести	3 (3,9)	6 (8,1)
НР 3-й и более степени тяжести	0	2 (2,7)
НЯ, которые привели к досрочному прекращению терапии в исследовании	1 (1,3)	2 (2,7)
Инфузионные реакции	9 (11,8)	9 (12,2)
НЯ с летальным исходом	1 (1,3)	0
Наиболее частые НЯ (>3%)		
Снижение числа лимфоцитов	12 (15,8)	7 (9,5)
Инфузионная реакция	9 (11,8)	9 (12,2)
Бактериурия	6 (7,9)	7 (9,5)
Инфекция дыхательных путей	5 (6,6)	5 (6,8)
Анемия	5 (6,6)	0
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	3 (3,9)	2 (2,7)
Протеинурия	3 (3,9)	1 (1,4)
Депрессия	3 (3,9)	1 (1,4)
Бронхит	0	3 (4,1)
Тяжелые НЯ		
Повышение артериального давления (ст. 3)	0	2 (2,7)
Внутрикистозная папиллома молочной железы (ст. 3)	1 (1,3)	0
Инвазивная протоковая карцинома молочной железы (ст. 3)	0	1 (1,4)
Карцинома шейки матки, стадия 0 (ст. 3)	0	1 (1,4)
Ишемический инсульт (ст. 3)	0	1 (1,4)
Острое нарушение мозгового кровообращения (ст. 4)	0	1 (1,4)
Острый инфаркт миокарда (ст. 5)	1 (1,3)	0
Связанные с терапией НЯ		
Инфузионная реакция	9 (11,8)	9 (12,2)
Снижение числа лимфоцитов	9 (11,8)	4 (5,4)
Снижение числа нейтрофилов	2 (2,6)	1 (1,4)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	0	2 (2,7)
Повышение числа лейкоцитов	1 (1,3)	1 (1,4)
Повышение числа нейтрофилов	1 (1,3)	1 (1,4)
Снижение числа лейкоцитов	2 (2,6)	0
Анемия	2 (2,6)	0
Лимфаденопатия	0	1 (1,4)
Повышение артериального давления	0	2 (2,7)
Повышение уровня С-реактивного белка	0	1 (1,4)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	0	1 (1,4)
Повышение уровня гемоглобина	0	1 (1,4)
Повышение уровня креатинина в крови	1 (1,3)	0
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	1 (1,3)	0
Положительный результат анализа высвобождения интерферона γ	0	1 (1,4)
Инфекция дыхательных путей	3 (3,9)	1 (1,4)
Инфекция мочевыводящих путей	0	2 (2,7)
Бактериурия	0	1 (1,4)
Опоясывающий герпес (Herpes zoster)	0	1 (1,4)
Ринит	0	1 (1,4)
Стоматит	0	1 (1,4)
Тошнота	0	1 (1,4)
Карцинома шейки матки, стадия 0	0	1 (1,4)
Дисплазия шейки матки	0	1 (1,4)
Гипертермия	1 (1,3)	0
Кашель	0	1 (1,4)

Примечание: ДИВ – дивозилимаб; НЯ – нежелательное явление; НР – нежелательная реакция; СНЯ – серьезное нежелательное явление; СНР – серьезная нежелательная реакция

влиянии ДИВ на указанные выше иммунологические механизмы ССД.

В ходе настоящего исследования на фоне терапии ДИВ продемонстрировано статистически значимое улучшение кожного счета (mRSS) по сравнению с плацебо, что может быть предиктором уменьшения тяжести течения заболевания. Так, по данным анализа европейской когорты EUSTAR [23], включающей 17 212 пациентов, уменьшение фиброза кожи ассоциировано с более низкой вероятностью прогрессирования изменений внутренних органов и лучшей выживаемостью пациентов с ССД. При этом регрессией считалось снижение mRSS более 5 или более 25%. В нашем исследовании снижение кожного счета в основной группе составило 5,8 или 40,8%, что определяет перспективы позитивного влияния терапии ДИВ на течение заболевания у пациентов с ССД. Положительная динамика кожного счета согласуется со стабилизацией функции легких на фоне терапии ДИВ.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с ССД терапия ДИВ обладает удовлетворительным профилем безопасности, сопоставимым с соответствующими показателями для других препаратов моноклональных АТ к CD20, а также с известными данными о безопасности ДИВ. Частота и профиль НЯ были сопоставимы между группами; НЯ 3-й и более степени тяжести по СТСАЕ, а также СНЯ были единичными в обеих группах. В группе ДИВ по сравнению с группой плацебо чаще регистрировались лабораторные отклонения, связанные со снижением числа лимфоцитов, что характерно для препаратов данного класса. Ни одна из развившихся НР не привела к досрочному прекращению терапии в исследуемых группах. Анафилактические реакции в ходе исследования не зарегистрированы. Развитие инфузионных реакций обусловлено высвобождением цитокинов, хемокинов и/или других медиаторов в ходе деpleции таргетных клеток и является ожидаемой НР. При использовании ДИВ у пациентов с ССД частота инфузионных реакций составила 11,8% (9/76), а их тя-

жесть соответствовала 1–2-й степени, что отражает эффективность применяемой схемы премедикации с включением Н1- и H2-гистаминоблокаторов, глюкокортикоида и антипиретика. Среди НЯ инфекционного генеза преобладала патология дыхательных путей. Частота таких нарушений была сопоставима в группах ДИВ и плацебо. При этом связь с терапией в группе ДИВ отмечена в единичных случаях (3,9%; $n=3$). Случаев прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии на фоне терапии ДИВ выявлено не было. Строгий контроль за острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, в том числе в анамнезе, с проведением скрининга и санации очагов позволяет минимизировать риск данных осложнений. В целом по профилю безопасности ДИВ соответствует другим препаратам из класса моноклональных антител против CD20.

Заключение

ДИВ продемонстрировал статистически значимое снижение кожного фиброза, положительное влияние на функцию внешнего дыхания и благоприятный профиль безопасности, что позволяет рассматривать его в качестве актуальной терапевтической опции при ССД.

Конфликт интересов

Финансирование для данного исследования осуществлялось АО «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):29–40. doi: 10.1136/ard-2024-226430
- Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401:304–318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0
- Ананьева ЛП. Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза). *Доктор.Ру*. 2021;20(7):32–39. [Ananieva LP. New approaches in management of generalized scleroderma (progressive systemic sclerosis). *Doctor.Ru*. 2021;20(7):32–39 (In Russ)]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-32-39
- Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Лиля АМ. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии). *Современная ревматология*. 2021;15(1S):1–62. [Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, Garzanova LA, Lila AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1S):1–62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62
- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
- Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Старовойтова МН, Овсянникова ОБ, и др. Переносимость и безопасность ритуксимаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):199–206. [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Starovoytova MN, Ovsyannikova OB, et al. Safety and tolerability of rituximab in the treatment of systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):199–206 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-199-206
- Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: Current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(15):753–764. doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915
- Scaletti C, Pratesi S, Bellando Randone S, Di Pietro L, Campochiaro C, Annunziato F, Matucci Cerinic M. The B-cells paradigm in systemic sclerosis: An update on pathophysiology and B-cell-targeted therapies. *Clin Exp Immunol*. 2025;219(1):uxae098. doi: 10.1093/cei/uxae098
- Corneth OBJ, Neys SFH, Hendriks RW. Aberrant B cell signaling in autoimmune diseases. *Cells*. 2022;11:3391. doi: 10.3390/cells11213391
- Thoreau B, Chaigne B, Mouthon L. Role of B-cell in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:933468. doi: 10.3389/fimmu.2022.933468
- Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА, Зинкина-Орихан АВ, Котов СВ, Линькова ЮН, и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20

- (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):87-95. [Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, Zinkina-Orikhan AV, Kotov SV, Linkova YuN, et al. Results of a phase 1 clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2): 87-95 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911910287
13. 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
 14. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231
 15. Hinchcliff M, Beaumont JL, Thavarajah K, Varga J, Chung A, Podlasky S, et al. Validity of two new patient-reported outcome measures in systemic sclerosis: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Health Profile and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea short form. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):1620-1628. doi: 10.1002/acr.20591
 16. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725
 17. Szende A, Janssen B, Cabases J (eds). Self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D. Dordrecht (NL):Springer;2014.
 18. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0
 19. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: Results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212-220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682
 20. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: Open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):674-684. doi: 10.1164/rccm.202103-0714OC
 21. Kuzumi A, Ebata S, Fukasawa T, Matsuda KM, Kotani H, Yoshizaki-Ogawa A, et al. Long-term outcomes after rituximab treatment for patients with systemic sclerosis: Follow-up of the DESIRES trial with a focus on serum immunoglobulin levels. *JAMA Dermatol*. 2023;159(4):374-383. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6340
 22. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ, и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):37-47. [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG, et al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):37-47 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202312304137
 23. Wyss A, Jordan S, Graf N, Carreira PE, Distler J, Cerinic MM, et al.; EUSTAR collaborators. Does regression of skin thickening predict improvement of internal organ involvement and survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis? A EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):187. doi: 10.1186/s13075-024-03418-2

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
 Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>
 Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
 Лукина Г.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>
 Зюнова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>
 Елисеева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9089-3321>
 Фатхуллина Г.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0991-533X>
 Абдуганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
 Кречикова Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
 Кропотина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>
 Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
 Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Жугрова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>
 Иванова Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>
 Никуленкова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8345-0378>
 Зиганшин О.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>
 Плаксина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
 Злобин М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-3293>
 Грабовецкая Ю.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
 Сорока Н.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>
 Ершова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>
 Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>
 Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
 Луцкий А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>
 Зинкина-Орихан А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
 Линькова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
 Фокина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2680-1909>
 Порозова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-4014>
 Пухтинская П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>
 Еремеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

Клиническое значение антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Т.А. Лисицына¹, А.Б. Борисова¹, Т.М. Решетняк¹, Д.Ю. Вельтищев^{1,2}, М.Е. Диатроптов¹, А.С. Авдеева¹, К.С. Нурбаева¹, А.А. Абрамкин¹, Е.Л. Насонов¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна, talisitsyna@rambler.ru
Contacts: Tatiana Lisitsyna, talisitsyna@rambler.ru

Поступила 27.12.2024
Принята 06.02.2025

Цель исследования — определить клиническое значение гиперпродукции антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR, anti-N-methyl-D-aspartate receptors) у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материал и методы. В исследование включены 66 пациентов с достоверными диагнозами СКВ и АФС (СКВ — 24 пациента; СКВ+АФС — 18 пациентов; первичный АФС — 24 пациента). Преобладали женщины (72,7%) молодого возраста (в среднем $35,5 \pm 10,2$ года). Все пациенты обследованы по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России, а также осмотрены психиатром. У 62 (93,9%) из них выявлены нейропсихиатрические синдромы, преимущественно психиатрические. У всех пациентов и 20 здоровых доноров, подобранных по полу и возрасту, методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялось содержание aNMDAR.

Результаты. Концентрация aNMDAR у пациентов с неврологическими проявлениями СКВ и АФС была статистически значимо выше, чем у здоровых доноров (в среднем $4,32 \pm 2,0$ и $2,96 \pm 1,44$ нг/мл соответственно; $p=0,042$). У пациентов с повышенной концентрацией aNMDAR была статистически значимо выше ($p<0,05$) вероятность выявления таких неврологических проявлений, как острое нарушение мозгового кровообращения, преходящее нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия (отношение шансов (ОШ) — 9,0), а также биполярного аффективного расстройства (ОШ=14,0), и статистически не значимо выше — шизотипического расстройства (ОШ=3,8) и умеренных когнитивных нарушений по органическому типу (ОШ=2,15). Вероятность выявления АФС у больных с повышенным уровнем aNMDAR была выше в 1,7 раза, высокого риска тромбоза по индексу GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) — в 4,28 раза, позитивности по антифосфолипидным антителам (к кардиолипину, β_2 -гликопротеину 1, комплексу фосфатидилсерин/протромбин) и антителам к двуспиральной ДНК — в 2,5–6,73 раза (различия статистически не значимы).

Заключение. aNMDAR могут играть важную роль в развитии определенных нейропсихиатрических проявлений у больных СКВ и АФС. Целесообразно проведение более масштабных исследований, направленных на подтверждение необходимости определения aNMDAR в качестве биомаркера для диагностики и мониторинга прогрессирования нейропсихиатрических проявлений СКВ и АФС.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, нейропсихиатрические проявления, NR2-антитела к глутаматным N-метил-D-аспартат-рецепторам

Для цитирования: Лисицына ТА, Борисова АБ, Решетняк ТМ, Вельтищев ДЮ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС, Нурбаева КС, Абрамкин АА, Насонов ЕЛ. Клиническое значение антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):168–175.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO THE NR2 SUBUNIT OF GLUTAMATE N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTORS (ANMDAR) IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Tatiana A. Lisitsyna¹, Anastasia B. Borisova¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Dmitry Yu. Veltishchev^{1,2}, Mikhail E. Diatroptov¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Kamila S. Nurbaeva¹, Anton A. Abramkin¹, Evgeny L. Nasonov¹

The aim — to determine the clinical significance of hyperproduction of antibodies to the NR2 subunit of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors (aNMDAR) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. The study included 66 patients with reliable diagnoses of SLE and APS (SLE — 24 patients; SLE+APS — 18 patients, primary APS — 24 patients). Young women (35.5 ± 10.2 years) prevailed (72.7%). All patients were examined according to the standards recommended by the Association of Rheumatologists of Russia, and also examined by a psychiatrist. Neuropsychiatric syndromes, mainly psychiatric, were detected in 62 (93.9%) patients. aNMDAR was determined in all patients and 20 healthy donors, matched by gender and age, by enzyme immunoassay in blood serum.

Results. The concentration of aNMDAR in patients with neurological manifestations of SLE and APS did not exceed the threshold value, but was significantly higher than in healthy donors (4.32 ± 2.0 versus 2.96 ± 1.44 ng/ml, respectively; $p=0.042$). Patients with elevated aNMDAR concentrations had a statistically significantly higher ($p<0.05$) probability of detecting neurological manifestations such as acute/transient cerebrovascular accident/epilepsy (odds ratio (OR) — 9.0), as well as bipolar affective disorder (OR=14.0), and statistically not significantly — schizotypal disorder (OR=3.8) and moderate cognitive impairment (organic type) (OR=2.15). The probability of detecting APS in patients

with elevated aNMDAR values was 1.7 times higher, the risk of thrombosis according to the GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) was 4.28 times higher, and aPL positivity (aCL, aB2GP-1, aF/Pt) and a-ds-DNA – 2.5–6.73 times (the differences were not statistically significant). **Conclusion.** aNMDAR may play an important role in the development of certain neuropsychiatric manifestations in patients with SLE and APS. It is advisable to conduct larger-scale studies aimed at confirming the need to identify aNMDAR as a biomarker for the diagnosis and monitoring of the progression of neuropsychiatric manifestations of SLE and APS.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, neuropsychiatric manifestations, NR2 antibodies to glutamate N-methyl-D-aspartate receptors

For citation: Lisitsyna TA, Borisova AB, Reshetnyak TM, Veltishchev DYU, Diatropov ME, Avdeeva AS, Nurbaeva KS, Abramkin AA, Nasonov EL. Clinical significance of the determination of antibodies to the NR2 subunit of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors (aNMDAR) in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):168–175 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-168-175

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — тяжелое хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся мультиорганным поражением. От 14 до 95% пациентов с СКВ могут иметь нейropsychиатрические проявления (НП СКВ) на протяжении заболевания [1, 2]. В настоящее время при СКВ выделяют 19 нейropsychиатрических синдромов, наиболее частыми из которых считают расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС; 57–93%), когнитивные нарушения (КН; 17–90%), цереброваскулярную болезнь, включающую острые (ОНМК) и переходящие (ПНМК) нарушения мозгового кровообращения (3–20%), судороги/эпилепсию (2,1–11,6%) [1, 3]. Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к приобретенным тромбофилиям, проявляется рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными), акушерской патологией (чаще — синдромом потери плода) и связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипидных антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к $\beta 2$ -гликопротеину I (а- $\beta 2$ -ГП I) [4, 5]. Поражение нервной системы очень характерно для АФС. ОНМК/ПНМК, возникающие в результате артериального тромбоза, считаются вторыми по частоте (19,8%) клиническим проявлением первичного АФС (ПАФС) после венозного тромбоза (38,9%) [6]. Также существует множество нейropsychиатрических расстройств, являющихся «некритерийными», а по классификационным критериям 2023 г. — микроциркуляторными проявлениями АФС, возможно, в большей степени связанных с внесосудистыми, иммуноопосредованными механизмами. К ним относятся: судороги/эпилепсия, умеренные когнитивные нарушения (УКН), деменция, мигрень, поперечный миелит, синдром Гийена — Барре, хорея, демиелинизирующее поражение, подобное рассеянному склерозу, психические расстройства (ПР). Общая частота нейropsychиатрических расстройств у больных АФС достигает 80% [7, 8].

Патогенез поражения центральной нервной системы (ЦНС) при СКВ и АФС является многофакторным и включает: нарушение нейроэндокринной регуляции, проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ); ишемию, обусловленную окклюзией сосудов; повреждение клеток мозга вследствие воздействия аутоантител, прежде всего антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (а-дс-ДНК), антител к Smith-антигену (а-Sm), антирибосомальному белку Р (а-rib-P, anti-ribosomal protein P), антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR, anti-N-methyl-D-aspartate receptors), аФЛ, и провоспалительных цитокинов [9, 10]. Повреждение головного мозга при СКВ и АФС

сопровождается снижением мозгового кровотока с последующей энергетической недостаточностью и метаболическими нарушениями, сопровождающимися гипоксией, нарушением метаболизма глюкозы и истощением энергетических запасов, что в свою очередь вызывает высвобождение глутамата. Глутамат — основной нейротрансмиттер, стимулирующий в ЦНС рецепторы, регулирующие синаптическую пластичность. Глутаматные рецепторы, в частности NMDAR, располагающиеся в глутаматергических синапсах головного мозга, преимущественно в области миндалевидного тела и гиппокампа, играют существенную роль в формировании когнитивных функций, в том числе памяти, внимания, а также эмоций. Чрезмерная стимуляция субъединицы NR2A/B NMDAR глутаматом или аутоантителами приводит к эксайтотоксичности и апоптотической гибели нейронов. Показано, что aNMDAR при СКВ и АФС представляют собой разновидность а-дс-ДНК, перекрестно реагирующих с субъединицей NR2A/B NMDAR, и повышенный уровень этих антител ассоциируется с повреждением ткани головного мозга [9, 10]. По некоторым данным, aNMDAR выявляются у 9,8–54,2% больных СКВ, а пациенты с НП СКВ в 1,6 раза чаще имеют повышенные уровни NMDAR в сыворотке/плазме крови по сравнению с пациентами с СКВ без нейropsychиатрических проявлений [11]. Отмечена ассоциация гиперпродукции aNMDAR с так называемыми диффузными нейropsychиатрическими проявлениями СКВ — психозом/делирием, депрессией, КН [12]. Известно также, что синтез aNMDAR может быть обусловлен не только аутоиммунными нарушениями, но и тромбоэмболическими процессами в головном мозге, которые, помимо стимуляции нейротоксичности, приводят к активации тромбином сериновых протеаз, способствующих расщеплению синаптических NMDAR. При этом белки, образующиеся при расщеплении NMDAR, попадают в кровоток, где также инициируют иммунный ответ и выработку аутоантител. Данный механизм характерен не только для СКВ и АФС — он описан и у пациентов без аутоиммунных заболеваний, перенесших ОНМК/ПНМК [13]. Согласно литературным данным, 42% пациентов с АФС (первичным и вторичным) имеют УКН, которые не всегда можно объяснить перенесенными ОНМК/ПНМК, поэтому было высказано предположение о прямом воздействии аФЛ, а также других аутоантител, таких как антинулеарные антитела, а-дс-ДНК, антитела к нуклеосомам, экстрагируемым ядерным антигенам (а-ENA, extractable nuclear antigen antibodies) и aNMDAR, часто определяемых у пациентов с АФС, на нейроны. Некоторые авторы сообщают о связи КН (снижения памяти, нарушения внимания или исполнительных функций), а также депрессии у больных АФС с aNMDAR [14].

Известна роль гиперстимуляции глутаматных рецепторов, в том числе NMDAR, в генерации судорог. В связи с этим гиперпродукция aNMDAR может рассматриваться в качестве механизма, ответственного за судорожный синдром, характерный для ряда пациентов с СКВ и АФС, что и подтверждается немногочисленными исследованиями [15].

Известно, что гиперпродукция aNMDAR характерна не только для пациентов с нейropsychическими проявлениями СКВ и АФС. По данным метаанализа, лица с первичными ПР, такими как шизофрения, шизоаффективные, биполярные или тяжелые депрессивные расстройства, примерно в три раза чаще имеют повышенные титры aNMDAR по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы, что может свидетельствовать в пользу аутоиммунной гипотезы патогенеза первичных ПР [16].

Таким образом, существуют предпосылки для того, чтобы рассматривать антитела против NR2A/B NMDAR в качестве биомаркера, свидетельствующего о повреждении ткани головного мозга, который может применяться для диагностики и мониторинга прогрессирования нейropsychиатрических проявлений СКВ и АФС.

Цель исследования — определение клинического значения определения антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный № 1021062512064-0 РК 122040400027-8), одобренного локальным этическим комитетом. Для выполнения поставленной цели обследовано 66 пациентов: 24 пациента с СКВ, 18 пациентов с СКВ+АФС и 24 пациента с ПАФС, — подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз СКВ был верифицирован в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г. [17], АФС — в соответствии с международными критериями 2006 г. [18]. Средний возраст пациентов составил $35,5 \pm 10,2$ года. Среди обследованных преобладали женщины ($n=48$; 72,7%). Медиана длительности СКВ составила 78,0 [24,0; 144,0] мес., АФС — 120,0 [48,0; 180,0] мес., индекса SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [19] — 6,0 [2,0; 14,0] баллов, индекса повреждения (ИП; SLICC/ACR DI (Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index)) [20] — 1,0 [0; 2,0] балл. Все 42 пациента с АФС были позитивны по аФЛ, 28 (66,7%) имели венозные тромбозы в анамнезе или на момент исследования, 30 (71,4%) — артериальные тромбозы, у 9 (24,3%) из 37 женщин с АФС, имевших беременность, отмечались потери плода в анамнезе. Высокий риск тромбоза по индексу GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [21] имели 26 (61,9%) пациентов с АФС. В данной выборке мы подсчитывали GAPSS без учета ВА, так как все пациенты с АФС получали антикоагулянты, в связи с чем риск тромбоза считали высоким при значении $GAPSS \geq 6$ баллов (а не ≥ 10 баллов, как в полной версии GAPSS), низким — при $GAPSS < 6$ баллов (а не < 10 баллов) [22]. Общая характеристика пациентов и лекарственная терапия представлены в таблице 1.

Все пациенты были обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии со стандартами, рекомендованными Ассоциацией ревматологов России. Группу контроля составили 20 относительно здоровых сотрудников института без ревматических заболеваний, подобранных по полу и возрасту.

Диагностика ПР проводилась врачом-психиатром ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [23] и классификацией ПР DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) [24] в ходе полуструктурированного интервью. Использованы психологические скрининговые и диагностические шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [25]; шкала депрессии Монтгомери — Асберг (MADRS, Montgomery — Åsberg Depression Rating Scale) [26]; шкала тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [27]; проективные психологические методики; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa, Montreal Cognitive Assessment) [28].

При включении в исследование нейropsychиатрические проявления выявлены у 64 (96,9%) из 66 пациентов; у 9 (13,6%) из них отмечались неврологические нарушения:

Таблица 1. Общая характеристика больных ($n=66$)

Показатели	Значения
Диагноз, n (%):	
– ПАФС	24 (36,4)
– АФС на фоне СКВ	18 (27,2)
– СКВ	24 (36,4)
Пол, n (%):	
– мужской	18 (27,3)
– женский	48 (72,7)
Средний возраст больных (годы), $M \pm \sigma$	$35,5 \pm 10,2$
Длительность СКВ (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	78,0 [24,0; 144,0]
SLEDAI, Me [25-й; 75-й процентиля]	6,0 [2,0; 14,0]
Высокая активность СКВ (SLEDAI > 10), n (%)	16 (38,1) из 42
Индекс повреждения СКВ (SLICC/ACR DI), Me [25-й; 75-й процентиля]	1,0 [0; 2,0]
Получают гидроксихлорохин, n (%)	45 (68,2)
Получают ГК среди больных СКВ, n (%)	39 (92,8)
Получают ГИБП среди больных СКВ, n (%)	16 (38,0)
Длительность АФС (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	120,0 [48,0; 180,0]
Индекс GAPSS, Me [25-й; 75-й процентиля]	9,0 [3,0; 12,0]
Высокий риск тромбоза ($GAPSS \geq 6$), n (%)	26 из 42 (61,9)
Получают антикоагулянты среди больных АФС, n (%)	42 (100,0)
Длительность приема антикоагулянтов (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	24,0 [4,0; 84,0]

Примечание: ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром; АФС – антифосфолипидный синдром; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); SLICC/ACR DI – индекс повреждения при системной красной волчанке (Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index); ГК – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; GAPSS – индекс активности (риска тромбоза) при антифосфолипидном синдроме (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score)

эпилепсия — у 7 (10,6%), текущее ОНМК/ПНМК — у 2 (3,0%). При этом в группе СКВ+АФС неврологическая патология встречалась статистически значимо чаще, чем в группе СКВ (у 5 (27,8%) и 0 соответственно; $p=0,006$), и статистически не значимо чаще, чем в группе ПАФС (у 5 (27,8%) и 4 (16,7%) соответственно; $p>0,05$). Психиатрические проявления, преимущественно хронические варианты РТДС, имели 62 (93,9%) из 66 больных: дистимию — 25 (37,9%); рекуррентное депрессивное расстройство — 23 (34,8%); атипичное аффективное расстройство (БАР) — 7 (10,6%); генерализованное тревожное расстройство — 6 (9,09%) пациентов. По степени выраженности депрессии 17 (25,7%) пациентов соответствовали большому (умеренному/выраженному) депрессивному эпизоду. Помимо РТДС, у 22 (33,3%) из этих пациентов выявлены УКН по органическому типу, у 3 (4,55%) — выраженные КН (деменция), у 4 (6,06%) — шизотипическое расстройство. У 1 (1,5%) больного был диагностирован делирий. Частота ПР среди пациентов трех групп не различалась.

Определение антинуклеарного фактора проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием Нер-2 клеток человека (IMMCO Diagnostics, США), а-дс-ДНК, аКЛ (IgG/IgM), а-β2-ГП (IgG/IgM) — методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Определение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт IgG/IgM) проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA SerinProthrombin-GM (Германия). Степень повышения аКЛ и а-β2-ГП определяли согласно опубликованным ранее референсным значениям [8]; концентрацию компонентов компонента С3 и С4 — иммунонефелометрическим методом.

Концентрация aNMDAR в сыворотке крови 66 пациентов, а также 20 здоровых доноров определялась методом ИФА на автоматическом анализаторе с набором реагентов для определения фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Для более детального анализа данных, учитывая мировой опыт подобных исследований, в группе контроля был определен порог для выявления повышенной концентрации aNMDAR, соответствующий $M+2\sigma$ значений уровня aNMDAR (5,84 нг/мл) [11].

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США).

Результаты представлены в виде $M\pm\sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — среднеквадратическое отклонение среднего арифметического, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна — Уитни. При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 (для таблиц 2×2 — в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Клиническую информативность факторов риска определяли по отношению шансов (ОШ; однофакторный логистический анализ).

Результаты

Повышение уровня aNMDAR выявлено у сравнимой доли пациентов и здоровых доноров (6 (9,1%) и 2 (10,0%) соответственно). Наибольшее количество пациентов с повышением содержания aNMDAR было в группе СКВ+АФС ($n=4$; 22,2%), меньшее — в группе ПАФС ($n=2$; 8,33%); в группе СКВ таких больных не было. Концентрация aNMDAR у пациентов была несколько выше, чем у здоровых доноров, однако различия не достигали статистической значимости. В то же время у больных СКВ концентрация aNMDAR была статистически значимо более низкой, чем у пациентов с ПАФС, СКВ+АФС и здоровых доноров (табл. 2). У пациентов с текущими неврологическими проявлениями СКВ и АФС (ОНМК/ПНМК, эпизиндром) концентрация aNMDAR была статистически значимо выше, чем при их отсутствии ($4,32\pm 2,0$ и $2,80\pm 1,88$ нг/мл соответственно; $p=0,005$), а также выше, чем в группе здоровых доноров ($4,32\pm 2,0$ и $2,96\pm 1,44$ нг/мл соответственно; $p=0,042$).

Для определения связи отдельных нейропсихиатрических проявлений СКВ и АФС с повышением уровня aNMDAR был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, в результате которого показано, что у пациентов с повышенной концентрацией aNMDAR в 1,7 раза чаще выявлялся АФС, а высокий риск тромбозов по GAPSS встречался в 4,28 раза чаще (различия статистически не значимы). Частота выявления текущих неврологических проявлений у больных с повышенным уровнем aNMDAR была повышена в 9 раз, в том числе текущего ОНМК/ПНМК — в 11,8 раза, эпилепсии — в 7,33 раза. Повышение концентрации aNMDAR сопровождалось также увеличением частоты ПР. Частота БАР

Таблица 2. Концентрация aNMDAR (нг/мл) в сыворотке крови пациентов с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом и здоровых доноров

Показатели	Группа СКВ ($n=24$)	Группа СКВ+АФС ($n=18$)	Группа ПАФС ($n=24$)	Все пациенты ($n=66$)	Контрольная группа ($n=20$)	p
	1	2	3	4	5	
Концентрация aNMDAR (нг/мл), $M\pm\sigma$	2,15 $\pm$ 0,89	3,79 $\pm$ 2,03	3,34 $\pm$ 1,51	3,03 $\pm$ 1,63	2,96 $\pm$ 1,44	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-5}=0,028$
Повышение концентрации aNMDAR, n (%)	0	4 (22,2)	2 (8,33)	6 (9,0)	2 (10,0)	$p_{1-2}=0,027$ $p_{1-3}=0,023$

Примечание: СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром; ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром; aNMDAR — антитела к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспаратат-рецепторов (anti-N-methyl-D-aspartate receptors)

у таких пациентов была повышена в 14 раз; шизотипического расстройства — в 3,8 раза; УКН по органическому типу, согласно шкале МоСа, — в 2,15 раза. Какой-либо связи повышения уровня aNMDAR с хроническими депрессивными (исключая БАР) и тревожными расстройствами и их выраженностью, а также с текущим делирием и деменцией выявлено не было. Несмотря на повышение частоты таких нарушений, различия были статистически значимыми только для неврологических расстройств и БАР — вероятно, из-за малочисленности групп с отдельными нейропсихиатрическими проявлениями (табл. 3).

Ассоциации повышенной концентрации aNMDAR с активностью по SLEDAI и характером течения СКВ, а также с клиническими проявлениями АФС, помимо поражения ЦНС, выявлено не было.

Вероятность выявления различных аутоантител (а-дс-ДНК, аКЛ, а-β2-ГПИ, аФС/Пт, а также двойной позитивности по аФЛ (аКЛ+а-β2-ГПИ), характерных для больных СКВ и АФС, у пациентов с повышенной концентрацией aNMDAR была выше в 2,50–6,73 раза. Однако эти различия не достигали статистической значимости, вероятно, из-за малочисленности выборки (табл. 4).

Обсуждение

aNMDAR у больных СКВ и АФС — это антитела против субъединицы NR2A/B NMDAR, которые представляют собой а-дс-ДНК, вступающие в перекрестную реакцию с одним эпитопом, присутствующим в субъединицах NR2A и NR2B, в отличие от антител

Таблица 3. Ассоциация нейропсихиатрических проявлений системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома с повышенной концентрацией aNMDAR (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Показатели	Повышение уровня aNMDAR (n=6), n (%)	Без повышения уровня aNMDAR (n=60), n (%)	ОШ	95% ДИ	p
СКВ	4 (66,7)	38 (63,3)	1,15	0,19–6,84	n/з
АФС	6 (100,0)	36 (60,0)	n/п	n/п	n/з
Высокий риск тромбоза по GAPSS	5 (83,3)	21 (53,8) из 39	4,28	0,45–40,1	n/з
Текущее неврологическое нарушение (ОНМК/ПНМК/эпилепсия)	3 (50,0)	6 (10,0)	9,00	1,47–54,9	0,029
Эпилепсия	2 (33,3)	5 (8,3)	7,33	0,98–54,7	n/з
Текущее ОНМК/ПНМК	1 (16,7)	1 (1,6)	11,8	0,63–218,4	n/з
Деменция	0	3 (5,0)	n/п	n/п	n/з
УКН по органическому типу (МоСа<26 баллов)	3 (50,0)	19 (31,7)	2,15	0,39–11,6	n/з
Шизотипическое расстройство	1 (16,7)	3 (5,0)	3,80	0,33–43,6	n/з
Текущий делирий	0	1 (1,6)	n/п	n/п	n/з
Текущее любое РТДС	5 (83,3)	57 (95,0)	0,26	0,02–3,02	n/з
Большая депрессия	0	17 (28,3)	n/п	n/п	n/з
Биполярное аффективное расстройство	3 (50,0)	4 (6,7)	14,0	2,10–93,1	0,013
Рекуррентное депрессивное расстройство	1 (16,7)	22 (36,7)	0,34	0,03–3,15	n/з
Дистимия	1 (16,7)	24 (40,0)	0,30	0,03–2,73	n/з

Примечание: aNMDAR — антитела к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (anti-N-methyl-D-aspartate receptors); ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром; ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром; GAPSS — Global Anti-Phospholipid Syndrome Score; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения; УКН — умеренные когнитивные нарушения; МоСа — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment); МоСа<26 баллов определяет наличие когнитивных нарушений по органическому типу; РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра; n/п — не применимо; n/з — статистически не значимо

Таблица 4. Ассоциация иммунологических маркеров системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома с повышенной концентрацией aNMDAR (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Иммунологические маркеры	Повышение уровня aNMDAR (n=6), n (%)	Без повышения уровня aNMDAR (n=60), n (%)	ОШ	95% ДИ	p
АНФ (Нер-2) ≥1/160	5 (83,3)	47 из 57 (82,4)	1,06	0,11–10,1	n/з
Повышение уровня а-дс-ДНК	5 (83,3)	27 из 58 (46,5)	5,74	0,63–52,2	n/з
Гипокомplementемия	3 (50,0)	33 из 58 (56,9)	0,75	0,14–4,07	n/з
Повышение концентрации аФЛ	5 (83,3)	27 из 54 (50,0)	5,00	0,54–45,6	n/з
Умеренный/высокий уровень аКЛ (IgG/IgM)	4 (66,7)	24 из 54 (44,4)	2,50	0,42–14,8	n/з
Умеренный/высокий уровень а-β2-ГПИ (IgG/IgM)	5 (83,3)	23 из 54 (42,6)	6,73	0,73–61,6	n/з
Умеренный/высокий уровень аФС/Пт (IgG/IgM)	5 (83,3)	24 из 39 (61,5)	3,12	0,33–29,4	n/з
Двойная позитивность по аФЛ (аКЛ+аβ2-ГПИ)	4 (66,7)	23 из 54 (42,6)	2,69	0,45–16,0	n/з

Примечание: АНФ — антинуклеарный фактор; а-дс-ДНК — антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; аФЛ — антифосфолипидные антитела; аКЛ — антикардиолипиновые антитела; а-β2-ГПИ — антитела к β2-гликопротеину I; аФС/Пт — антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; n/з — статистически не значимо

к аминотерминальным областям субъединицы NR1, выявляемым у пациентов с таким самостоятельным заболеванием, как aNMDAR-энцефалит. ANMDAR почти в 2 раза чаще определяются у больных СКВ и АФС с нейропсихиатрическими проявлениями [11]. Некоторые авторы связывают гиперпродукцию aNMDAR с развитием так называемых диффузных, неочаговых, нейропсихиатрических, преимущественно психиатрических проявлений — КН, делирия/психоза, депрессии, а также с эписиндромом и хореоформными гиперкинезами [9, 14, 15, 29]. Есть данные о том, что aNMDAR могут служить биомаркером, определяющим степень ишемии головного мозга, как в первые часы инсульта, так и в динамике, а также могут использоваться для контроля за течением ОНМК в случае увеличения размеров очага, определяя тем самым своевременную коррекцию терапии [13]. Клиническое и патогенетическое значение гиперпродукции aNMDAR при ревматических заболеваниях, в том числе при СКВ и АФС, особенно в России, изучено недостаточно.

Проведенное нами исследование впервые в России продемонстрировало, что 9,1% больных СКВ/АФС и 10,0% здоровых доноров имеют повышенную концентрацию aNMDAR. В целом эти результаты согласуются с данными метаанализа S.H. Тау и соавт. [11], в котором представлены результаты 16 работ, посвященных СКВ, и частота выявления повышенного уровня aNMDAR у больных варьирует от 9,8 до 54,2%, а у здоровых доноров — от 3,4 до 12,5%. Такая гетерогенность результатов может быть связана с несколькими причинами — использованием различных коммерческих наборов для определения антител; различиями пороговых значений, принятых для оценки концентрации; различной степенью активности СКВ; преобладающей клинической симптоматикой у пациентов, включенных в исследования; различными сроками хранения исследуемых сывороток (по некоторым данным, более длительное хранение приводит к деградации антител и уменьшению их концентрации) [11]. Работ, посвященных связи aNMDAR с АФС, крайне мало, поэтому сравнить наши данные о том, что максимальная доля пациентов с повышением концентрации этих антител отмечена именно среди больных СКВ с вторичным АФС (22,2%), сложно. В то же время в нашей работе, как и в работах других авторов [10–12, 14, 15], отмечена статистически значимая связь гиперпродукции aNMDAR с рядом нейропсихиатрических расстройств у больных СКВ и АФС. В нашей когорте максимальная доля пациентов с повышенной концентрацией aNMDAR выявлена среди пациентов с БАР, ОНМК и эпилепсией. Впервые при СКВ и АФС мы показали, что повышение уровня aNMDAR статистически незначимо, но почти в 4 раза чаще выявляется у больных шизотипическим расстройством, что косвенно подтверждает патогенетическую роль этих антител, отмеченную в работах, посвященных шизофрении, первичным шизоаффективным и биполярным расстройствам [16]. В отличие от других авторов [11, 12, 16], нам не удалось подтвердить связь гиперпродукции aNMDAR с депрессивными расстройствами, в частности с большим депрессивным расстройством.

В проведенном исследовании мы отметили, что гиперпродукция aNMDAR у больных СКВ и АФС статистически не значимо, но в 5,74 раза чаще выявляется у больных с повышенной концентрацией а-дс-ДНК,

что согласуется с результатами работы Y. Yang и соавт. [15], в которой отмечена статистически значимая корреляционная связь между концентрацией а-дс-ДНК и aNMDAR. Нами показано, что повышение содержания aNMDAR в 6,73 раза чаще выявлялось при умеренном/высоком уровне а-β2-ГПИ и в 3,12 раза чаще — при умеренном/высоком уровне аФС/Пт (различия статистически не значимы). Каких-либо данных о связи гиперпродукции aNMDAR и аФЛ в литературных источниках не обнаружено, однако в работе M. Gerosa и соавт. [14], отмечено, что КН у пациентов с ПАФС и СКВ, позитивных как по aNMDAR, так и по аФЛ, выражены в большей степени, и, возможно, именно синергизм aNMDAR и аФЛ обладает большим повреждающим потенциалом в отношении клеток мозга.

В отличие от Y. Yang и соавт. [15], мы не отметили связи гиперпродукции aNMDAR с текущей активностью СКВ (индексом SLEDAI и отдельными клиническими проявлениями), но выявили, что повышенные значения aNMDAR в 4,28 раза чаще выявляются у пациентов с АФС и высоким риском тромбозов по индексу GAPSS.

Механизм нейротоксического эффекта aNMDAR остается до конца не ясным. Не понятно, почему, несмотря на потенциальный нейротоксический эффект данных антител, их уровень повышен не у большинства пациентов с НПСРВ. Предполагается, что при НПСРВ более информативным методом является определение aNMDAR в спинномозговой жидкости (СМЖ), а не в сыворотке/плазме крови, причем повышение концентрации aNMDAR в СМЖ в большей степени ассоциируется с тяжелой НПСРВ, в частности с делирием. Важное значение в механизме нейротоксичности aNMDAR имеет нарушение проницаемости ГЭБ, способствующее проникновению большого количества периферических aNMDAR в мозг. Причинами, приводящими к увеличению проницаемости ГЭБ при СКВ и АФС, являются иммуноопосредованная активация эндотелия, микротромбозы, сопутствующие инфекции, курение, гипертония, психоэмоциональный стресс. Существует также гипотеза о том, что усиление проницаемости ГЭБ, важное для реализации нейротоксичности aNMDAR, у пациентов с СКВ связано с присутствием таких аутоантител, как a-gib-P, a-Sm и аФЛ, которые через активацию моноцитов приводят к гиперпродукции интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α и фактора роста эндотелия сосудов, оказывающих непосредственное повреждающее влияние на ГЭБ. Более того, гиперпродукция цитокинов приводит к активации микроглии мозга, также вызывающей гибель нейронов и усиление процесса их замещения (глиоза) и нейродегенерации [30–33]. Особое значение в развитии нейропсихиатрических и, в большей степени, психиатрических проявлений у больных СКВ и АФС имеет гиперпродукция аФЛ. Эти антитела способны не только усиливать проницаемость ГЭБ, позволяя aNMDAR реализовать свой нейротоксический эффект, но также приводить к тромбозам сосудов головного мозга, ишемии и оказывать непосредственное повреждающее воздействие на нейроны, что в большей степени касается а-β2-ГПИ [7]. Вероятно, полученные нами данные о том, что гиперпродукция aNMDAR почти в 1,7 раза чаще выявляется у пациентов с АФС, позитивных по аФЛ, и именно у этих пациентов встречаются нейропсихиатрические проявления, подтверждает высокий нейротоксический потенциал одновременного присутствия aNMDAR и аФЛ. Находкой в нашей работе стала

ассоциация гиперпродукции некротериальных аФс/Пт с повышенной концентрацией аNMDAR, что позволяет предположить, что именно эти аФЛ наиболее опасны в отношении развития нейropsychиатрических проявлений у больных АФС.

Таким образом, проведенное исследование показало, что аNMDAR могут играть важную роль в развитии определенных нейropsychиатрических проявлений у больных СКВ и АФС. Целесообразно проведение более масштабных исследований, направленных на подтверждение необходимости определения аNMDAR в качестве биомаркера для диагностики и мониторинга прогрессирования нейropsychиатрических проявлений СКВ и АФС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shaban A, Leira EC. Neurological complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(12):97. doi: 10.1007/s11910-019-1012-1
- Hanly JG, Inanç M. The neurology of lupus. *J Neurol Sci*. 2021;424:117419. doi: 10.1016/j.jns.2021.117419
- Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ. Психические расстройства у больных системной красной волчанкой: ассоциация с активностью и течением ревматического заболевания. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):392-397. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Reshetnyak TM. Mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: Association with activity and the course of rheumatic disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):392-397 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202208
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;(4):4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020
- 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
- Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'Extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):548-560. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124
- Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, и др. Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):176-185. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, et al. Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):176-185 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-176-185
- Deijns SJ, Broen JCA, Kruij ND, Schubart CD, Andreoli L, Tincani A, et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102592. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102592
- Sato S, Temmoku J, Fujita Y, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Asano T, et al. Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: The quest for symptom-specific biomarkers. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(1):1-9. doi: 10.5387/fms.2020-02
- Tay SH, Fairhurst AM, Mak A. Clinical utility of circulating anti-N-methyl-D-aspartate receptor subunits NR2A/B antibody for the diagnosis of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: An updated meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):114-122. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.002
- Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol*. 2005;12(5):392-398. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00976.x
- Топузова МП, Алексеева ТМ, Панина ЕБ, Вавилова ТВ, Поспелова МЛ, Иванова НЕ. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):27-36. [Topuzova MP, Alekseeva T.M., Panina EB, Vavilova TV, Pospelova ML, Ivanova NE. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial Hypertension*. 2020;26(1):27-36 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36
- Gerosa M, Poletti B, Pregnolato F, Castellino G, Lafronza A, Silani V, et al. Antiglutamate receptor antibodies and cognitive impairment in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2016;7:5. doi: 10.3389/fimmu.2016.00005
- Yang Y, Yuan C, Shen SQ, Wang XE, Mei QH, Jiang WQ, et al. Autoantibodies to NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in patients with seizure disorders in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5047898. doi: 10.1155/2017/5047898
- Pearlman DM, Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-D-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr Res*. 2014;157(1-3):249-258. doi: 10.1016/j.schres.2014.05.001
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- 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
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-640. doi: 10.1002/art.1780350606
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic

Работа проводилась в рамках фундаментального научного исследования (регистрационный № 1021062512064-0 РК 122040400027-8) и одобрена этическим комитетом ФГБ-НУ НИИР им. В.А. Насоной.

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.

- 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
21. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
 22. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Самаркина ЕЮ, и др. Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. *Современная ревматология*. 2023;17(1): 31-37. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Samarkina EY, et al. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):31-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-31-37
 23. Какорина ЕП, Максимова МВ, Мишнев ОД. Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины. М.;2012. [Kakorina EP, Maksimova MV, Mishnev OD. The use of the International Statistical Classification of Diseases and Problems Related to Health, the tenth revision (ICD-10) in the practice of domestic medicine. Moscow;2012 (In Russ.)].
 24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition; 2013.
 25. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67:361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 26. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
 27. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
 28. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 29. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102780. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102780
 30. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(9):1404-1414. doi: 10.1177/0961203318776110
 31. Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R77. doi: 10.1186/ar4518
 32. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol.* 2012;259(4):622-629. doi: 10.1007/s00415-011-6232-5
 33. Arinuma Y. Antibodies and the brain: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):294-299. doi: 10.1097/WCO.0000000000000554

Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>
 Борисова А.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-0268>
 Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
 Вельтищев Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>
 Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>
 Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
 Нурбаева К.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>
 Абрамкин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Воспалительный ответ культивируемых макрофагов пациентов с нелеченной системной склеродермией

Е.В. Герасимова¹, А.И. Богатырева¹, Т.В. Кириченко², Т.В. Попкова¹, Р.У. Шаяхметова¹, Л.П. Ананьева¹, Ю.В. Маркина², А.М. Маркин², А.Н. Орехов³

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

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» 119991, Российская Федерация, Москва, Абрикосовский пер., 2

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» 117418, Российская Федерация, Москва, Профсоюзная ул., 33, корп. 4

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

²Petrovsky National Research Centre of Surgery 119991, Russian Federation, Moscow, Abrikosovskiy lane, 2

³National Research University Higher School of Economics 117418, Russian Federation, Moscow, Profsoyuznaya str., 33, корпус 4

Контакты: Герасимова Елена Владимировна, gerasimovaev@list.ru
Contacts: Elena Gerasimova, gerasimovaev@list.ru

Поступила 23.10.2025
Принята 06.03.2025

Введение. Хроническое воспаление является одним из основных факторов прогрессирования системной склеродермии (ССД). Макрофаги, активированные по провоспалительному пути, могут рассматриваться как основные клетки, поддерживающие хроническое системное воспаление.

Цель исследования — оценка воспалительного ответа и резистентности макрофагов у пациентов с системной склеродермией для определения наиболее значимых медиаторов воспаления в патогенезе данного заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 34 пациента с нелеченной ССД и 17 человек контрольной группы. Макрофаги получали путем культивирования моноцитов периферической крови. Ответ макрофагов анализировался по отклонениям показателей базальной, стимулированной липополисахаридами (ЛПС) и рестимулированной секреции по фактору некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкину (ИЛ) 1 β , CCL2 (C-C motif ligand 2) и ИЛ-8 у больных ССД по сравнению с контролем. Оценка уровня базальной и ЛПС-стимулированной секреции проводилась на 1-е сутки. Вторую стимуляцию ЛПС проводили на 7-е сутки для оценки ответа клетки на повторную стимуляцию (рестимулированная секреция) для характеристики резистентности иммунного ответа макрофагов. Резистентность (толерантность) клеток рассчитывалась как отношение секреции при повторной стимуляции к ЛПС-стимулированной секреции. Концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , CCL2 и ИЛ-8 в культуральной жидкости определялись с использованием иммуноферментного анализа.

Результаты. Базальная и рестимулированная секреция всех исследуемых цитокинов макрофагами, полученными из моноцитов периферической крови, была статистически значимо выше в группе ССД по сравнению с контрольной группой; ЛПС-стимулированная секреция в группе ССД была выше только по ИЛ-1 β . Нарушение резистентности иммунного ответа макрофагов по CCL2 выявлено у 50% пациентов с нелеченной ССД.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют провоспалительный ответ макрофагов с повышенными уровнями базальной и рестимулированной секреции ФНО- α , ИЛ-1 β , CCL2 и ИЛ-8, а также нарушение резистентности иммунного ответа макрофагов у нелеченных пациентов с ССД по CCL2. Полученные данные свидетельствуют об активном участии CCL2 в развитии хронического воспаления у больных ССД, что может рассматриваться как основание для разработки новых терапевтических подходов при ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, макрофаги, воспаление, цитокины, иммунная толерантность

Для цитирования: Герасимова ЕВ, Богатырева АИ, Кириченко ТВ, Попкова ТВ, Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП, Маркина ЮВ, Маркин АМ, Орехов АН. Воспалительный ответ культивируемых макрофагов пациентов с нелеченной системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):176–182.

INFLAMMATORY RESPONSE OF CULTURED MACROPHAGES IN TREATMENT-NAIVE PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Elena V. Gerasimova¹, Anastasia I. Bogatyreva¹, Tatiana V. Kirichenko², Tatiana V. Popkova¹, Rushana U. Shayakhmetova¹, Lidia P. Ananyeva¹, Yuliya V. Markina², Alexander M. Markin², Alexander N. Orekhov³

Background. Chronic inflammation is one of the main factors in the progression of systemic sclerosis (SSc). Macrophages activated via a proinflammatory pathway can be considered as major participants in the maintaining of system chronic low-grade inflammation.

The aim of this study was to evaluate the inflammatory response and of macrophages in patients with systemic sclerosis to reveal the most significant inflammatory mediators in pathogenesis of this disease.

Materials and methods. The study included 34 treatment-naïve SSc patients and 17 controls.

Macrophages were obtained by culturing peripheral blood monocytes. The macrophage response was analyzed by deviations in the parameters of basal, lipopolysaccharide (LPS) stimulated, and restimulated secretion of the tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL) 1 β , C-C motif ligand 2 (CCL2), and IL-8 by cultured macrophages in SSc patients compared to the control group. The levels of basal and LPS-stimulated secretion were assessed on day 1. The second LPS stimulation was performed on day 7 to assess the cell response to repeated stimulation (restimulated secretion) after the first stimulation to characterize the resistance of the macrophage immune response. Cell resistance (tolerance) was calculated as the ratio of secretion during repeated stimulation to LPS-stimulated secretion. Concentrations of TNF- α , IL-1 β , CCL2, and IL-8 cytokines in the culture fluid were determined out using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Basal and restimulated secretion of all studied cytokines was significantly higher in the SSc group compared to the control group; LPS-stimulated secretion was statistically significantly higher in the SSc group only for IL-1 β .

Impaired resistance of the immune tolerance of macrophages to CCL2 was detected in 50% of treatment-naïve SSc patients. **Conclusions.** The results of the study demonstrate a pro-inflammatory response of macrophages with increased levels of basal and restimulated secretion of TNF- α , IL-1 β , CCL2 and IL-8, as well as impaired tolerance of the immune response of macrophages in treatment-naïve SSc patients in relation to the secretion of CCL2. These data indicate the active participation of CCL2 in the development of chronic inflammation in SSc that can be considered as a target for the development of new therapeutic approaches for SSc.

Key words: systemic sclerosis, macrophages, inflammation, cytokines, immune tolerance

For citation: Gerasimova EV, Bogatyreva AI, Kirichenko TV, Popkova TV, Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Markina YuV, Markin AM, Orekhov AN. Inflammatory response of cultured macrophages in treatment-naïve patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):176–182 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-176-182

Введение

Системная склеродермия (ССД) или системный склероз — это аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся генерализованным фиброзом кожи и внутренних органов, воспалением, нарушением микроциркуляции [1]. Существующие методы лечения пока не позволяют в достаточной мере контролировать прогрессирование болезни, поэтому остро стоит вопрос о разработке новых терапевтических подходов [2–4]. Заболевание отличается высокой гетерогенностью больных, различия в формах, тяжести поражения кожи и внутренних органов [1]. Гетерогенность клинических проявлений ССД влияет на идентификацию и классификацию заболевания, а также на подходы к терапии. Однако механизмы, лежащие в основе клинической гетерогенности, на сегодняшний день изучены недостаточно.

По современным представлениям, модель прогрессирования ССД включает в себя дисфункцию иммунной системы, васкулопатию и фиброз [5]. Основными дисфункциональными типами клеток являются иммунные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, которые напрямую или косвенно взаимодействуют, что приводит к воспалению, нарушению васкуляризации, гиперактивации миофибробластов и необратимому фиброзу [6].

В последние годы получены сведения о важном вкладе клеток врожденного иммунитета при ССД [5, 7]. При хронизации воспалительного процесса происходит anomальная активация макрофагов и нарушаются функции иммунной системы, направленные на разрешение воспалительной реакции. Активированные макрофаги участвуют в выработке большого количества воспалительных медиаторов, включая цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы (ММП), которые приводят к активации фибробластов и напрямую стимулируют другие профибротические и хемоаттрактивные факторы и межклеточные молекулы адгезии, что способствует развитию фиброза тканей и anomальной морфологии сосудов [5, 8]. Известно, что чрезмерная стимуляция моноцитов и макрофагов приводит к избыточной продукции, в первую очередь, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 1β , ИЛ-6 и хемокина CCL2 (C-C motif ligand 2) или MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) [5].

Под действием воспалительных агентов (цитокины, катехоламины, факторы роста) периферические моноциты мигрируют в ткани и дифференцируются в макрофаги [9]. Содержание CD14⁺-моноцитов и макрофагов в пораженной коже пациентов с ССД в несколько раз превышает число других воспалительных лейкоцитов [10].

По современным представлениям, не меньшее значение имеют механизмы иммунного контроля за воспалением, в процессах разрешения которого особая роль отводится клеткам врожденного иммунитета [11].

Иммунная резистентность, также известная как иммунная толерантность, относится к состоянию невосприимчивости иммунной системы к веществам или тканям, которые вызывают иммунный ответ. Она возникает

в результате предварительного воздействия определенного антигена и меньшей реакции при повторном контакте с ним и контрастирует с обычной ролью иммунной системы в устранении чужеродных антигенов [12–14]. Иммунная резистентность клеток характеризуется эпигенетическим перепрограммированием врожденного иммунитета, что объясняет долгосрочные защитные эффекты от гиперстимуляции клеток. Предполагается, что нарушение резистентности иммунного ответа макрофагов может быть важным патогенетическим фактором в развитии хронического воспаления, в том числе при ССД [15].

Цель исследования — изучить воспалительный ответ макрофагов по величине базальной, стимулированной липополисахаридом (ЛПС) и рестимулированной секреции фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1β , хемокина CCL2 и интерлейкина 8 и оценить иммунную резистентность макрофагов при системной склеродермии для выявления наиболее значимых медиаторов воспаления в патогенезе данного заболевания.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В исследование был включен 51 участник: 34 пациента с нелеченной ССД и 17 лиц без иммуновоспалительных ревматических заболеваний и других аутоиммунных болезней, которые были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 65 лет с диагнозом ССД, не получающие терапию глюкокортикоидами, базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами. Критерии исключения: наличие сахарного диабета, декомпенсированной почечной или печеночной недостаточности, хронической сердечной недостаточности III–IV класса по NYHA (New York Heart Association). Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотренной версией 2013 г. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 10.02.2022. Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с ССД и контрольной группы представлена в таблице 1.

Для получения CD14⁺-моноцитов была использована цельная кровь участников исследования в количестве 30 мл. Выделение первичной культуры моноцитов проводили по стандартной методике получения лейкоцитарной фракции в градиенте фикола (ПанЭко, Россия) с последующей магнитной сепарацией CD14⁺-клеток на колонках (Miltenyi Biotec Inc., США) с помощью парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec Inc., США). После выделения CD14⁺-моноциты культивировали в количестве 500 000 клеток на лунку в среде X-VIVO 10 с L-глутамином, гентамицином и феноловым красным (Lonza, Германия) в двух лунках культурального планшета. Для дифференцировки моноцитов в макрофаги использовали макрофагальный колоние-стимулирующий фактор в концентрации 50 нг/мл.

Таблица 1. Характеристика пациентов с системной склеродермией и контрольной группы

Показатель	ССД (n=34)	Контроль (n=17)
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [38; 62]	48 [36; 66]
Пол: женский/мужской (%)	85/15	82/18
Длительность первого не-Рейно-синдрома (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,9 [0,9; 12,4]	–
Длительность синдрома Рейно (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [1,5; 15,9]	–
Форма:		–
лимитированная, %	85	–
диффузная, %	15	–
Индекс активности, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,8 [0,8; 2,5]	–
Кожный счет по mRSS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [3; 10]	–
Проявления ССД, n (%)		
склередема	17 (50)	–
склеродактилия	12 (35)	–
дигитальные язвочки	13 (38)	–
дигитальные рубчики	5 (15)	–
телеангиэктазии	16 (47)	–
синдром рейно	33 (97)	–
капилляроскопические изменения	30 (88)	–
СДЛА $\geq$ 40 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ	4 (12)	–
ИПЛ по данным МСКТ органов грудной клетки	7 (21)	–
Позитивность по аутоантителам, n (%):		
АНФ-Нер2	33 (97)	–
антитела к топоизомеразе 1	11 (32)	–
АЦА	17 (50)	–
антитела к РНП	3 (9)	–
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,8 [4,1; 7,9]*	2,0 [0,8; 2,8]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [8; 28]*	6 [2; 15]

Примечание: ССД – системная склеродермия; mRSS – модифицированная оценка кожи по шкале Роднана (modified Rodnan skin score); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЭхоКГ – эхокардиография; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; АНФ-Нер2 – антинуклеарный фактор на клеточной линии Нер-2; АЦА – антицентромерные антитела; РНП – рибонуклеопротеин; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; * – $p < 0,05$

Для модуляции воспалительного процесса в клеточных экспериментальных моделях в качестве патологического стимула использовался ЛПС [16]. Для стимулирования провоспалительного ответа макрофагов во вторую лунку был добавлен ЛПС *Escherichia coli* O111:B4 (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 1 мкг/мл. После 24 часов инкубации определяли базальную и ЛПС-стимулированную секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами. Для анализа клеточного ответа на повторную воспалительную стимуляцию клетки культивировали в среде без ЛПС в течение 5 суток, после чего меняли среду и во вторую лунку повторно добавляли ЛПС на 24 часа. На 7-е сутки определяли рестимулированную секрецию цитокинов. Вторую стимуляцию ЛПС проводили для оценки ответа клетки на повторную стимуляцию для характеристики резистентности иммунного ответа макрофагов.

Исследование секреции провоспалительных цитокинов

Для определения концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ССЛ2 и ИЛ-8 в культуральной жидкости использовали коммерческие наборы для иммуноферментного анализа (ИФА): Human TNF-alpha/TNFSF1A DuoSet ELISA, Human IL-1 beta/IL-1F2 DuoSet ELISA, Human CCL2/

MCP-1 DuoSet ELISA, Human IL-8/CXCL8 DuoSet ELISA (R&D Systems Inc., США).

Ответ макрофагов анализировался по отклонениям показателей базальной, ЛПС-стимулированной и рестимулированной секреции макрофагов у больных ССД по сравнению с контрольной группой, а также по нарушению резистентности (толерантности) клеток, рассчитанной как отношение секреции при повторной стимуляции к ЛПС-стимулированной секреции.

Культивирование моноцитов и определение секреции провоспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами крови участников исследования производилось в лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (заведующий лабораторией – д.м.н. А.Ю. Постнов).

Статистический анализ

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, был проведен с использованием языка программирования R для статистических вычислений.

Для статистической обработки были использованы следующие библиотеки: «outliers», «readxl», «psych», «ggplot2», «FSA», «car», «ggstatsplot»; команды: «ggbetweenstats», «kruskal.test», «pairwise.wilcox.test», «dunnTest». Данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты

Базальная секреция всех исследуемых цитокинов в группе ССД была статистически значимо выше, чем в контроле, в то время как различия по уровню ЛПС-стимулированной секреции были статистически значимы только для ИЛ-1 β (табл. 2). При сравнении рестимулированной секреции также были обнаружены статистически значимые различия для всех исследуемых цитокинов.

Выявлена прямая корреляция модифицированного кожного счета Роднана (mRSS, modified Rodnan skin score) с секрецией провоспалительных цитокинов: базальной и рестимулированной по ИЛ-1 β ($R=0,40$ и $R=0,51$), ЛПС-стимулированной и рестимулированной по ИЛ-8 ($R=0,68$ и $R=0,55$) ($p<0,05$ во всех случаях).

Соотношение рестимулированной и ЛПС-стимулированной секреции как резистентность макрофагов представлено в таблице 3.

У больных ССД резистентность по ИЛ-1 β , CCL2 и ИЛ-8 была выше, чем у здоровых доноров. Нарушение резистентности иммунного ответа макрофагов по CCL2 на-

блюдалось у 17 (50%) пациентов с ССД. Частота нарушений резистентности по остальным цитокинам при ССД и в контроле не различалась.

При длительности ССД более 5 лет ($n=18$) резистентность макрофагов по CCL2 нарушалась в 2 раза чаще (69% против 33%; $p=0,08$) и была несколько выше (медиана 0,41 [0,21; 0,82] против 0,35 [0,22; 0,58]; $p=0,05$), чем при меньшей длительности болезни ($n=16$). По уровню базальной, ЛПС-стимулированной и рестимулированной секреции цитокинов эти группы не различались.

Зависимости резистентности макрофагов от формы, активности и других клинико-лабораторных проявлений ССД не выявлено.

Обсуждение

Для определения закономерностей воспалительного ответа макрофагов нами была подобрана сравнительно однородная группа нелеченных больных ССД. У наших пациентов отмечались относительно низкая активность заболевания, невысокий кожный счет с минимальным поражением кожи кистей и высокая частота позитивности по антицентромерным антителам (АЦА), что может свидетельствовать об относительно хорошем прогнозе течения ССД [17, 18]. Известно, что у пациентов, экспрессирующих АЦА, определяется более высокий риск развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и низкий – интерстициального поражения легких (ИПЛ) на ранней стадии

Таблица 2. Секреция провоспалительных цитокинов в макрофагах, пг/мл

Секреция	ССД ($n=34$)	Контроль ($n=17$)	p
ФНО- α			
Базальная секреция	121 [94; 169]	62 [51; 78]	<0,001
ЛПС-стимулированная секреция	4457 [4133; 5679]	2911 [2481; 4554]	–
Рестимулированная секреция	97 [86; 127]	83 [58; 91]	<0,05
ИЛ-1 β			
Базальная секреция	249 [152; 280]	52 [45; 87]	<0,001
ЛПС-стимулированная секреция	1724 [1139; 2210]	760 [640; 1176]	<0,05
Рестимулированная секреция	231 [195; 240]	84 [69; 100]	<0,001
CCL2			
Базальная секреция	4956 [2562; 10945]	1686 [1397; 2506]	<0,001
ЛПС-стимулированная секреция	22566 [9102; 49532]	42798 [25204; 54503]	–
Рестимулированная секреция	11159 [5457; 17226]	2680 [1820; 3909]	<0,01
ИЛ-8			
Базальная секреция	32517 [17098; 54013]	8513 [6723; 18103]	<0,01
ЛПС-стимулированная секреция	568674 [276434; 602448]	307603 [141988; 348669]	–
Рестимулированная секреция	28773 [26642; 124327]	20281 [13793; 28190]	<0,01

Примечание: ССД – системная склеродермия; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; ИЛ – интерлейкин; CCL2 – лиганд 2 C-C мотива (C-C motif ligand 2); данные представлены в виде Me [25-й; 75-й перцентили]

Таблица 3. Резистентность макрофагов у больных системной склеродермией и у лиц контрольной группы

Резистентность	ССД ($n=34$)	Контроль ($n=17$)	p
ФНО- α	0,02 [0,01; 0,05]	0,03 [0,02; 0,09]	0,3
ИЛ-1 β	0,12 [0,10; 0,18]	0,09 [0,07; 0,13]	0,01
CCL2	0,36 [0,11; 0,72]	0,10 [0,06; 0,24]	<0,01
ИЛ-8	0,15 [0,08; 0,21]	0,09 [0,06; 0,13]	0,02

Примечание: ССД – системная склеродермия; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ; ИЛ – интерлейкин; CCL2 – лиганд 2 C-C мотива (C-C motif ligand 2)

заболевания [17]. Кроме того, у таких пациентов чаще наблюдаются ограниченное поражение кожи и более медленное развитие повреждения капилляров ногтевого ложа, чем у больных ССД с другими ССД-специфическими антителами. Но, несмотря на «сосудистый субтип» ССД с преобладанием дигитальных нарушений, у наших больных наблюдался и выраженный воспалительный компонент процесса. Об этом свидетельствует как повышение стандартных острофазовых показателей (С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ)), так и более высокий уровень секреции провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , хемокинов CCL2 и ИЛ-8 макрофагами пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой. Но если СОЭ и уровень СРБ не выходили за рамки референсных значений, то базальная секреция воспалительных цитокинов макрофагами в 2–5 раз превышала соответствующие значения у здоровых доноров. Немаловажным представляется факт отсутствия зависимости базальной и ЛПС-стимулированной секреции от длительности ССД, что может отражать высокий уровень воспаления на всех стадиях заболевания.

Воспалительные процессы являются основополагающими при формировании всех трех фенотипических проявлений ССД: 1) сосудистых нарушений; 2) аутоиммунных/иммунных атак; 3) фиброза [5]. Расшифровка единых компонентов воспаления, которые одновременно действуют в нескольких направлениях, остается важной целью для понимания патофизиологии ССД.

При ССД циркулирующие моноциты и макрофаги под влиянием цитокинов 2-го типа (ИЛ-4, ИЛ-13), по-видимому, экспрессируют преимущественно CD163 и CD204 и способствуют фиброгенезу за счет увеличения продукции трансформирующего фактора роста β (ТФР- β). Они также участвуют в выработке большого количества других воспалительных медиаторов, включая цитокины, ММП и их ингибиторы, состав и роль которых могут зависеть от локализации и длительности воспалительного процесса. Чрезмерная стимуляция макрофагов и, как следствие, избыточная продукция ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ТФР- β , тромбоцитарного фактора роста напрямую стимулируют профибротические факторы, хемоаттрактивные и межклеточные молекулы адгезии [6].

Известно, что при ССД ФНО- α представляет собой один из основных цитокинов, который способен активировать эндотелиальные клетки и привлекать иммунные клетки, секретирующие провоспалительные цитокины [19]. В нашем исследовании наблюдалась значительная связь между mRSS и уровнями секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 макрофагами. Роль ИЛ-1 β состоит в активации миофибробластов, приводящей к усилению фиброзного состояния при ССД. Было показано, что ИЛ-1 β способен стимулировать переход эндотелиальных клеток в мезенхимальные, что является еще одним патологическим механизмом развития фиброза [20, 21].

Помимо этого, участие макрофагов в воспалительных и фиброзных процессах при ССД осуществляется за счет сверхпродукции ИЛ-6, ИЛ-8, CCL2, CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) и факторов роста [22, 23]. ИЛ-8 также обладает способностью привлекать нейтрофилы и иммунные клетки к очагу воспаления, стимулировать развитие ангиогенеза, что приводит к повреждению сосудов и активации фибробластов [24]. Действие CCL2 связано с активацией синтеза внеклеточного матрикса в фибробластах,

а также со стимуляцией миграции иммунных клеток в пораженные участки кожи [25, 26].

Важным механизмом иммунного контроля за воспалением является способность клеток врожденного иммунитета развивать резистентность иммунного ответа в отношении повторных стимулов [11]. Согласно результатам исследований M.G. Netea и соавт. [27], в норме клетки врожденного иммунитета характеризуются иммунологической памятью, то есть после воздействия воспалительного стимула клетки вырабатывают толерантность к данному патогену и при повторной стимуляции секретируют медиаторы воспаления в значительно меньшем количестве, чем при первичной стимуляции. В нашем исследовании показано, что уровни повторно стимулированной секреции цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-8 были статистически значимо ниже первично стимулированной секреции в группе ССД и контроля, что характеризует толерантность иммунного ответа макрофагов в отношении данных цитокинов. Уровень рестимулированной секреции CCL2 в среднем был статистически значимо ниже первично стимулированной секреции в обеих группах, однако у половины пациентов с ССД отмечалось нарушение резистентности иммунного ответа макрофагов по CCL2, то есть повторно стимулированная секреция была сравнима или выше первично стимулированной секреции. При этом в контрольной группе у всех участников был резистентный иммунный ответ макрофагов в отношении секреции CCL2.

Ранее в исследованиях, направленных на изучение иммунной резистентности клеток врожденного иммунитета при ССД, было показано, что нарушение тренированного иммунитета может быть одним из механизмов развития фиброза [28]. В недавнем исследовании на первичных клеточных культурах была обнаружена повышенная базальная секреция CCL2 культивируемыми мононуклеарными клетками периферической крови, а также фибробластами пациентов с ССД [29]. На экспериментальной мышинной модели ССД стимуляция иммунного ответа макрофагов БЦЖ и ЛПС приводила к усилению секреции MCP-1, ИЛ-6 и ФНО- α , что явилось подтверждением нарушения иммунологической резистентности макрофагов [15]. В клинических исследованиях показано, что сывороточный уровень CCL2 значительно повышен у пациентов с ССД [30] и ассоциирован с биомаркерами фиброза кожи и легких [31]. Высокий уровень CCL2 секретируется при воспалительных реакциях и является мощным фактором хемотаксиса моноцитов, Т-клеток и дендритных клеток к образовавшимся очагам поражения [32]. По результатам нашего исследования резистентность иммунного ответа макрофагов по CCL2 в большей степени нарушалась при увеличении длительности ССД, когда уже сформировались фиброз тканей и аномальная морфология сосудов.

На 3D-модели кожи человека культивирование первичных дермальных фибробластов в присутствии CD14⁺-моноцитов приводило к увеличению числа фибробластных конструкций Sis-индуцируемых элементов (SIE, Sis-inducible element) и ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [33]. Медиаторы воспаления моноцитов (ИЛ-6, ИЛ-1 и S100A8/9) способствовали сокращению числа миофибробластов. Это исследование подтвердило участие моноцитов и внутриклеточных сигнальных путей SIE и NF- κ B в сокращении количества миофибробластов при фиброзе кожи у больных ССД.

Значительный прогресс в нашем понимании, основанный на все более точной идентификации типов клеток, а также межклеточных молекулярных сигналов, участвующих в патогенезе ССД, имеет значение не только для фундаментальных исследований, но и для клинической практики, способствуя оптимизации наблюдения за пациентами и своевременной диагностике ранних форм ССД.

В частности в настоящее время не существует инструментов, позволяющих с большой долей вероятности прогнозировать развитие ССД у лиц с первичным синдромом Рейно. Было показано, что капилляроскопия ногтевого ложа полезна для ранней диагностики системных заболеваний соединительной ткани [34]; однако, по данным метаанализа, прогностическая ценность этого метода не превышала 50% [35], а обнаружение «склеродермического» паттерна имело чувствительность 71% [36].

Выявление так называемых «промежуточных патотипов» для учета динамических процессов, лежащих в основе гетерогенности ССД, лучшего понимания механизмов, участвующих в патогенезе ССД на клеточном и тканевом уровнях, является крайне важным, поскольку более ранняя диагностика и назначение терапии могут способствовать снижению тяжести заболевания и уменьшению числа его осложнений.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют воспалительную активацию макрофагов по цитокинам ФНО- α , ИЛ-1 β и хемокинам CCL2 и ИЛ-8 у пациентов с ССД, а также нарушение резистентности иммунного ответа макрофагов в отношении секреции CCL2. Полученные данные могут свидетельствовать об активном участии CCL2 в прогрессировании хронического воспаления у пациентов с ССД, что позволяет рассматривать данный хемокин в качестве потенциальной мишени при разработке новых терапевтических стратегий при ССД.

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

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401(10373):304–318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0
- Moore DF, Steen VD. Racial disparities in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(4):705–712. doi: 10.1016/j.RDC.2020.07.009
- Coffey CM, Radwan YA, Sandhu AS, Crowson CS, Bauer PR, Matteson EL, et al. Epidemiology and trends in survival of systemic sclerosis in Olmsted county (1980–2018): A population-based study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021;6(3):264–270. doi: 10.1177/23971983211026853
- Li JX. Secular trends in systemic sclerosis mortality in the United States from 1981 to 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22):15088. doi: 10.3390/ijerph192215088
- Bazsó A, Szodoray P, Shoenfeld Y, Kiss E. Biomarkers reflecting the pathogenesis, clinical manifestations, and guide therapeutic approach in systemic sclerosis: A narrative review. *Clin Rheumatol*. 2024;43:3055–3072. doi: 10.1007/s10067-024-07123-y
- Truchetet ME, Brembilla NC, Chizzolini C. Current concepts on the pathogenesis of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(3):262–283. doi: 10.1007/s12016-021-08889-8
- Trombetta AC, Soldano S, Contini P, Tomatis V, Ruaro B, Paolino S, et al. A circulating cell population showing both M1 and M2 monocyte/macrophage surface markers characterizes systemic sclerosis patients with lung involvement. *Respir Res*. 2018;19(1):186. doi: 10.1186/s12931-018-0891-z
- Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: Current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):753–764. doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915
- Peng Y, Zhou M, Yang H, Qu R, Qiu Y, Hao J, et al. Regulatory mechanism of M1/M2 macrophage polarization in the development of autoimmune diseases. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:8821610. doi: 10.1155/2023/8821610
- 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
- Bekkering S, Blok BA, Joosten LA, Riksen NP, van Crevel R, Netea MG. In vitro experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(12):926–933. doi: 10.1128/CVI.00349-16
- Simpson E. Medawar's legacy to cellular immunology and clinical transplantation: A commentary on Billingham, Brent and Medawar (1956) 'Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III. Actively acquired tolerance.' *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1666):20140382. doi: 10.1098/RSTB.2014.0382
- Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance' of foreign cells. *Nature*. 1953;172:603–606.
- Murphy K. Autoimmunity and transplantation. In: Murphy K, Weaver C (eds). *Janeway's Immunobiology*. 2015. URL: <https://www.numerade.com/books/chapter/autoimmunity-and-transplantation/> (Accessed: 1st November 2024).
- Jeljeli M, Riccio LGC, Doridot L, Chêne C, Nicco C, Chouzenoux S, et al. Trained immunity modulates inflammation-induced fibrosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):5670. doi: 10.1038/s41467-019-13636-x
- Калашникова СА, ЛВ. Использование бактериального липополисахарида для моделирования патологических процессов в медико-биологических исследованиях (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(2):209–219. [Kalashnikova SA, Polyakova LV. The use of bacterial lipopolysaccharide for pathological processes modeling in biomedical research (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2017;24(2):209–219 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258
- Perosa F, Prete M, Di Lernia G, Ostuni C, Favoino E, Valentini G. Anti-centromere protein A antibodies in systemic sclerosis: Significance and origin. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):102–109. doi: 10.1016/J.AUTREV.2015.10.001
- Tiniakou E, Crawford J, Darrah E. Insights into origins and specificities of autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(6):486–494. doi: 10.1097/BOR.0000000000000834
- Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Puppo F. Potential use of TNF- α inhibitors in systemic sclerosis. *Immunotherapy*. 2014;6(3):283–289. doi: 10.2217/imt.13.173
- Xu D, Mu R, Wei X. The roles of IL-1 family cytokines in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:2025. doi: 10.3389/fimmu.2019.02025
- Lin C, Jiang Z, Cao L, Zou H, Zhu X. Role of NLRP3 inflammasome in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):196. doi: 10.1186/s13075-022-02889-5

22. Carvalho T, Horta S, van Roon JAG, Santiago M, Salvador MJ, Trindade H, et al. Increased frequencies of circulating CXCL10-, CXCL8- and CCL4-producing monocytes and Siglec-3-expressing myeloid dendritic cells in systemic sclerosis patients. *Inflamm Res*. 2018;67(2):169-177. doi: 10.1007/s00011-017-1106-7
23. Rudnik M, Hukara A, Kocherova I, Jordan S, Schniering J, Milleret V, et al. Elevated fibronectin levels in profibrotic CD14⁺ monocytes and CD14⁺ macrophages in systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:642891. doi: 10.3389/fimmu.2021.642891
24. Codullo V, Baldwin HM, Singh MD, Fraser AR, Wilson C, Gil-mour A, et al. An investigation of the inflammatory cytokine and chemokine network in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1115-1121. doi: 10.1136/ard.2010.137349
25. Al-Adwi Y, Westra J, van Goor H, Burgess JK, Denton CP, Mulder DJ. Macrophages as determinants and regulators of fibrosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):535-545. doi: 10.1093/rheumatology/keac410
26. Distler JH, Akhmetshina A, Schett G, Distler O. Monocyte chemoattractant proteins in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):98-103. doi: 10.1093/rheumatology/ken401
27. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: A memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):355-361. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006
28. Badii M, Gaal O, Popp RA, Crişan TO, Joosten LAB. Trained immunity and inflammation in rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2022;89(4):105364. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105364
29. Bhandari R, Ball MS, Martyanov V, Popovich D, Schaafsma E, Han S, et al. Profibrotic activation of human macrophages in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(7):1160-1169. doi: 10.1002/art.41243
30. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Giuggioli D, Colaci M, et al. CXCL10 (alpha) and CCL2 (beta) chemokines in systemic sclerosis – A longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):45-49. doi: 10.1093/rheumatology/kem313
31. Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Takehara K, Sato S. Serum chemokine and cytokine levels as indicators of disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(2): 231-237. doi: 10.1007/s10067-010-1610-4
32. Kania G, Rudnik M, Distler O. Involvement of the myeloid cell compartment in fibrogenesis and systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(5):288-302. doi: 10.1038/S41584-019-0212-Z
33. Zanin-Silva DC, Van Kooten N, Papadimitriou T, Dorst D, Walgreen B, Vitters E, et al. Monocytes drive myofibroblast contraction in a 3D skin model used to understand fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):1907-1908.
34. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):153-158. doi: 10.1007/S10067-005-1146-1
35. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: A meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):595-600. doi: 10.1001/ARCHINTE.158.6.595
36. Bissell LA, Abignano G, Emery P, Del Galdo F, Buch MH. Absence of scleroderma pattern at nail fold capillaroscopy valuable in the exclusion of scleroderma in unselected patients with Raynaud's phenomenon. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):262-283. doi: 10.1186/s12891-016-1206-5

Герасимова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>
 Богатырева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-1945>
 Кириченко Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2899-9202>
 Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
 Шаяхметова Р.У. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>
 Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
 Маркина Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3781-6340>
 Маркин А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7924>
 Орехов А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6495-1628>

Уровень растворимого рецептора интерлейкина 33 sST2 и субклиническая дисфункция миокарда у больных системной красной волчанкой

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

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

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

Контакты: Каратеев Роман Андреевич,
romkrat@rambler.ru
Contacts:
Roman Karateev,
romkrat@rambler.ru

Поступила 07.02.2025
Принята 06.03.2025

Цель исследования — изучить уровень растворимого рецептора интерлейкина (ИЛ) 33 sST2 у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), его связь с традиционными факторами риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), клинико-иммунологическими проявлениями СКВ, данными эхокардиографии (ЭхоКГ), включая глобальную продольную деформацию миокарда левого желудочка (ГПД ЛЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с достоверным диагнозом СКВ. Средний возраст $33,2 \pm 9,3$ года, медиана длительности СКВ — 1,5 [1,0; 8,7] года, индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 8 [4; 10] баллов. Всем больным определялся уровень sST2 в сыворотке крови, проводилась ЭхоКГ с оценкой ГПД ЛЖ методом speckle tracking. Группу контроля составили 30 здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. У пациентов с СКВ уровень sST2 был выше, чем в контроле (медиана — 10,03 [6,6; 16,03] и 7,0 [5,3; 10,6] нг/мл соответственно; $p < 0,003$). Пациенты с СКВ были разделены на две группы: в первой уровень sST составил $\geq 18,8$ нг/мл ($n=20$), во второй $< 18,8$ нг/мл ($n=80$). Пациенты первой группы были моложе, имели более высокое диастолическое артериальное давление и более высокий уровень мочевины, у них чаще, чем во второй группе, выявлялись артериальная гипертензия (АГ; в 25% и 6,3% случаев соответственно), наследственность по ССЗ (в 45% и 20% случаев соответственно), нефрит (в 50% и 21,3% случаев соответственно). В первой группе медиана ГПД ЛЖ составляла $-17,0$ [$-15,2$; $-19,5$]%, во второй $-18,7$ [$-17,7$; $-20,7$]% ($p=0,016$). Концентрация sST2 коррелировала с индексом SLEDAI-2K ($r=0,325$), дозой глюкокортикоидов ($r=0,353$), уровнем антител к ДНК ($r=0,328$) и к Sm ($r=0,253$) ($p < 0,05$ во всех случаях). По данным многофакторного анализа, с уровнем sST2 коррелируют нефрит, серозит, содержание триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, число сердечных сокращений.

Заключение. У больных СКВ уровень sST2 повышен в сравнении с контролем. Его повышение связано с ТФР и клинико-иммунологическими проявлениями СКВ. У больных СКВ со снижением ГПД ЛЖ уровень sST2 был выше. При СКВ уже на ранней стадии заболевания развивается субклиническое поражение миокарда.

Ключевые слова: системная красная волчанка, sST2, эхокардиография, speckle tracking, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Каратеев РА, Попкова ТВ, Кириллова ИГ, Горбунова ЮН, Диатроптов МЕ. Уровень растворимого рецептора интерлейкина 33 sST2 и субклиническая дисфункция миокарда у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):183–189.

THE LEVEL OF SOLUBLE RECEPTOR OF 33 SST2 AND SUBCLINICAL MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

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

The aim — to determine the level of sST2 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), its relationship with traditional risk factors (TRF) of cardiovascular diseases (CVD), clinical and immunological manifestations of SLE, echocardiography (ECHO) parameters, including global longitudinal strain of left ventricle (GLS LV).

Subjects and methods. The study included 100 patients with a reliable diagnosis of SLE. The average age was 33.2 ± 9.3 years, the median (Me) duration was 1.5 [1.0; 8.7] years. The median SLE activity according to the SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) was 8 [4; 10] points. The level of sST2 was measured in the blood serum of all patients. All patients underwent ECHO with an assessment of GLS LV using the speckle tracking. The control group consisted of 30 healthy people of comparable age and gender.

Results. In patients with SLE, the sST2 level is higher than in the control (10.03 [6.6; 16.03] and 7.0 [5.3; 10.6] ng/ml ($p < 0.003$)). Patients with SLE were divided into 2 groups: group 1 — $sST \geq 18.8$ ng/ml ($n=20$); group 2 — $sST < 18.8$ ng/ml ($n=80$). Patients in group 1 were younger, had higher levels of diastolic blood pressure and uric acid, hypertension was more common (25% and 6.3%, respectively), CVD heredity (45% and 20%, respectively), nephritis (50% and 21.3%, respectively) compared with group 2. GLS LV was lower in group 1 (-17.0 [-15.2 ; -19.5] and -18.7 [-17.7 ; -20.7]%, respectively; $p=0,016$). sST2 correlated with SLEDAI-2K ($r=0,325$), glucocorticoid dose ($r=0,353$), anti-DNA level ($r=0,328$), anti-Sm ($r=0,253$) ($p < 0.05$ in all cases). According to multifactorial analysis, nephritis, triglyceride level, serositis, low-density lipoprotein level, and heart rate correlate with sST2.

Conclusion. In patients with SLE, the sST2 level is increased in comparison with control. sST2 increase related with TRF, clinical and immunological manifestations of SLE. In patients with SLE and low GLS LV, the sST2 level was higher. In patients with SLE, subclinical myocardial damage develops at an early stage of the disease.

Key words: systemic lupus erythematosus, sST2, echocardiography, speckle tracking, heart failure

For citation: Karateev RA, Popkova TV, Kirillova IG, Gorbunova YuN, Diatroptov ME. The level of soluble receptor of 33 sST2 and subclinical myocardial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):183–189 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-183-189

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1].

СКВ — заболевание с высоким кардиоваскулярным риском, обусловленным увеличением частоты сердечной недостаточности (СН) [2, 3]. Диагностика хронической СН (ХСН) на ранней стадии, когда изменения миокарда и нарушения гемодинамики еще обратимы, имеет важное клиническое значение. В последних клинических рекомендациях по ХСН [4] выделена «предстадия СН» — состояние, для которого характерно отсутствие симптомов и признаков СН в настоящем и прошлом, но имеются признаки структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида. Это обновление позволяет пересмотреть стратегию первичной профилактики СН у пациентов с высоким риском ее развития [4, 5].

Ведущим методом диагностики СН является эхокардиография (ЭхоКГ) с доплеровским анализом, позволяющая оценить систолическую функцию по уровню фракции выброса (ФВ) и диастолическую функцию миокарда, однако эти изменения не всегда дают возможность оценить поражение сердца на доклинической стадии.

В настоящее время используется ЭхоКГ с методикой speckle tracking. Этот метод позволяет определять как векторы, так и скорости движения тканей миокарда. Последовательности записанных изображений предоставляют как количественную, так и качественную информацию о деформации и движении миокарда. Таким образом, производится точная оценка сократимости каждого сегмента миокарда и определяется глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (ГПД ЛЖ). Наличие систолической дисфункции (ФВ ЛЖ < 50% и/или ГПД ЛЖ < -16%) при отсутствии признаков СН позволяет диагностировать предстадию СН [4].

Важным методом диагностики СН является определение концентрации в крови биомаркеров, отражающих воспаление, повреждение и нарушение функции сердечной мышцы. Золотым стандартом лабораторной диагностики СН является N-концевой мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide). Однако этот биомаркер не является идеальным, так как на его содержание могут оказывать влияние различные факторы (пол, возраст, масса тела, этническая принадлежность и сопутствующие заболевания — ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность) [4].

В последнее время одним из наиболее перспективных биомаркеров СН считается растворимый рецептор интерлейкина (ИЛ) 33 — sST2 (suppression of tumorigenicity), который синтезируется миоцитами в ответ на механический стресс миокарда (избыточное растяжение) [6–9]. Изначально sST2 рассматривался в контексте иммуномодуляции лимфоцитов при клеточной пролиферации, воспалении и аутоиммунных заболеваниях [7]. Но со временем он зарекомендовал себя как перспективный биомаркер при многих заболеваниях. Его преимуществом перед другими биомаркерами было отсутствие зависимости от распространенных сопутствующих заболеваний [10].

Диагностическая и прогностическая ценность sST2 как биомаркера ССЗ показана в серии исследований и в метаанализах [11–14]. У больных СКВ растворимый sST2 связан с активностью болезни и наличием органических повреждений. Он является чувствительным биомаркером для выявления поражения сердца независимо от традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [15, 16].

Определение концентрации sST2 может быть эффективным диагностическим методом для выявления ранней стадии СН при СКВ. Важно оценить взаимосвязь sST2 и данных ЭхоКГ по методике speckle tracking у больных СКВ. Однако нам не удалось найти в доступной литературе информации по этому вопросу.

Цель исследования — изучить уровень sST2 у пациентов с системной красной волчанкой, его связь с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, клинико-иммунологическими проявлениями болезни, эхокардиографическими параметрами, включая глобальную продольную деформацию миокарда левого желудочка.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: наличие достоверного диагноза СКВ, соответствующего критериям SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г.; возраст от 18 до 55 лет. Клиническое обследование больных проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России 2023 г. Критерии исключения: наличие антифосфолипидного синдрома, ранее диагностированных ССЗ (ишемическая болезнь сердца, СН, острое нарушение мозгового кровообращения, пороки сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, кардиомиопатии). Группу контроля составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих признаков ревматических заболеваний.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В исследование включены 100 пациентов с СКВ (87 женщин и 13 мужчин); средний возраст составил $33,2 \pm 9,3$ года; большинство больных имели умеренную активность заболевания. Индекс повреждения (SLICC) варьировал от 0 до 4 баллов. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Пациенты получали глюкокортикоиды (ГК), гидроксихлорохин, цитостатики (микофенолата мофетил, азатиоприн, циклофосфан, метотрексат).

Пациенты осмотрены кардиологом согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [5]. ЭхоКГ с тканевой доплерографией выполнена согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ [17, 18]. Исследования проводили в М-, В- и доплеровском режиме на аппарате Vivid S70 (GE Healthcare, США) с помощью датчика с частотой 3,5 МГц.

Систолическую функцию ЛЖ оценивали по ФВ, измеренной в 2В-режиме, определялась ГПД ЛЖ в 2D-режиме с помощью метода speckle tracking с использованием аппарата Vivid S70 (GE Healthcare, США). Анализ параметров осуществляли с помощью программы Wall Motion Tracing. Согласно инструкции производителя, нормальными считаются значения ГПД ЛЖ более $-21 \pm 2\%$.

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

Показатели	Значения
Пол: женский/мужской, n (%)	87/13 (87/13)
Средний возраст (лет), $M \pm \sigma$	33,2 $\pm$ 9,3
Длительность болезни (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,0; 8,7]
Степень активности по SLEDAI-2K: низкая/умеренная/высокая, n (%)	30/45/25 (30/45/25)
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 10]
Клинические проявления СКВ на момент включения, n (%)	
поражение кожи	49 (49)
поражение слизистых	48 (48)
нерубцовая алопеция	30 (30)
артрит/артралгии	55 (55)
серозиты	12 (12)
нефрит	26 (26)
нейропсихические нарушения	5 (5)
гематологические нарушения	55 (55)
Иммунологические нарушения, n (%)	
АНФ	100 (100)
анти-ДНК	63 (63)
анти-Sm	83 (83)
аФЛ	60 (60)
гипокомплементемия	54 (54)
Терапия на момент включения	
ГК, n (%)	97 (97)
Доза преднизолона (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5,25; 12]
ГХ, n (%)	100 (100)
ММФ, n (%)	34 (34)
АЗА, n (%)	14 (14)
ЦФ, n (%)	3 (3)
МТ, n (%)	6 (6)

Примечание: SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; СКВ – системная красная волчанка; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-ДНК – антитела к ДНК; анти-Sm – антитела к экстрагируемому ядерному антигену Smith; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ГК – глюкокортикоиды; ГХ – гидроксихлорохин; ММФ – микофенолата мофетил; АЗА – азатиоприн; ЦФ – циклофосфан; МТ – метотрексат

По современным рекомендациям диагностики СН [4], признаком субклинической дисфункции миокарда ЛЖ является значение ГПД ЛЖ менее –16%.

Измерение уровня sST2 проводилось с использованием тест-системы Test Presage® sST2 (Critical Diagnostics, США). В норме он составляет менее 18,8 нг/мл (согласно инструкции фирмы изготовителя).

Статистическую обработку данных проводили с помощью SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для оценки соответствия выборки законам распределения использовался критерий χ^2 . Для определения статистической значимости различий использовался t -критерий Стьюдента. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни. Для сравнения трёх и более независимых выборок по количественному или порядковому

признаку использовался критерий Краскела – Уоллиса. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]) и среднего значения с соответствующим стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Поиск предикторов проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа). Статистическую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи множественного коэффициента детерминации R^2 . Оптимальные пороговые уровни биомаркера определяли по ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (специфичность). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с СКВ медиана концентрации sST2 составила 10,03 [6,6; 16,03] нг/мл и была выше, чем в группе контроля – 7,0 [5,3; 10,6] нг/мл ($p < 0,003$). У 20% пациентов уровень sST2 был выше верхней границы нормы (18,8 нг/мл). В группе контроля повышенных его значений не наблюдалось.

Для уточнения связи концентрации sST2 с ТФР ССЗ и клиническими проявлениями СКВ пациенты разделены на две группы: в первую включены больные с повышенным ($n=20$), во вторую – с нормальным уровнем sST2 ($n=80$; табл. 2)

Пациенты 1-й группы были моложе, имели более высокие уровни диастолического артериального давления (ДАД) и мочевой кислоты по сравнению со 2-й группой. В 1-й группе статистически значимо чаще, чем во второй, выявлялись артериальная гипертензия (АГ; в 25% и 6,3% случаев соответственно), наследственность по ССЗ (в 45% и 20% случаев соответственно), нефрит (в 50% и 21,3% случаев соответственно). Частота других ТФР ССЗ и клинических проявлений СКВ в двух группах не различалась.

Выявлены корреляционные связи уровня sST2 с индексом активности СКВ SLEDAI-2K ($r=0,325$), дозой ГК ($r=0,353$), уровнем антител к ДНК (анти-ДНК; $r=0,328$), антител к экстрагируемому ядерному антигену Smith (анти-Sm; $r=0,253$) ($p < 0,05$ во всех случаях).

Для оценки сочетанного значения факторов для прогнозирования динамики уровня sST2 у больных СКВ изучалась его связь с полом, возрастом, клиническими проявлениями СКВ, индексом активности, индексом повреждения, ТФР ССЗ с использованием множественного регрессионного анализа.

В результате пошаговой множественной регрессии получена модель факторов, которые коррелируют с уровнем sST2. Множественный коэффициент детерминации (R^2) составил 0,249. В модель вошли следующие показатели: уровень триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), частота сердечных сокращений (ЧСС), наличие/отсутствие нефрита и серозита (табл. 3).

Используя факторы, представленные в таблице 3, по формуле $X = 5,137 \times \text{ТГ} + 13,99 \times \text{Серозит} + 0,602 \times \text{ЧСС} + 3,991 \times \text{ЛПНП} + 4,742 \times \text{Нефрит} - 54,8$ (константа) можно рассчитать вероятность повышения уровня sST2 у больных СКВ. При положительном результате выше 0,5 риск повышения концентрации sST2 можно считать высоким.

Таблица 2. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и клинико-иммунологические признаки системной красной волчанки в зависимости от уровня sST2

Факторы риска	sST2>18,8 нг/мл (n=20)	sST2 норма (n=80)
Пол: женщины/мужчины*, n (%)	14 (70)/6 (30)	73 (91,2)/7 (8,8)
Возраст (лет)*, Me [25-й; 75-й перцентили]	27 [22; 34]	35 [26; 42]
ИМТ (кг/м²), Me [25-й; 75-й перцентили]	21,2 [19,1; 25,7]	22,9 [20,0; 26,7]
САД (мм рт. ст.), Me [25-й; 75-й перцентили]	120 [115; 125]	120 [110; 125]
ДАД (мм рт. ст.)*, Me [25-й; 75-й перцентили]	80 [76; 84]	76 [72; 80]
АГ*, n (%)	5 (25)	5 (6,3)
Наследственность по ССЗ*, n (%)	9 (45)	16 (20)
Общий холестерин (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,40 [4,75; 6,37]	5,05 [4,50; 5,91]
Триглицериды (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,01 [1,38; 2,67]	1,64 [1,23; 2,09]
ЛПВП (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,07 [0,87; 1,15]	1,11 [0,90; 1,39]
ЛПНП (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	3,02 [2,45; 4,07]	2,70 [2,20; 3,45]
Мочевая кислота (мкмоль/л)*, Me [25-й; 75-й перцентили]	355 [252; 430]	271 [229; 338]
Клинические проявления СКВ, n (%)		
Поражение кожи*	6 (30)	44 (55)
Поражение слизистых	10 (50)	37 (46,3)
Нерубцовая алопеция	6 (30)	25 (31,3)
Артрит/артралгии	11 (55)	45 (56,3)
Серозиты	3 (15)	9 (11,3)
Нефрит*	10 (50)	17 (21,3)
Нейропсихические нарушения	2 (10)	4 (5)
Гематологические нарушения	10 (50)	45 (56,3)
SLEDAI-2K*, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 15]	7 [4; 10]
Индекс повреждения SLICC>0 баллов, n (%)	6 (30)	23 (28,7)
Доза ГК (в эквиваленте преднизолона) (мг/сут.)*, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [8; 20]	8 [6; 12]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC – Systemic Lupus Collaborating Clinics; * – $p<0,05$

Таблица 3. Регрессионные коэффициенты прогноза увеличения уровня sST2 у больных системной красной волчанкой

Параметры	Нестандартизованный показатель β	Стандартизованный показатель β	p	95%-й доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
ТГ, ммоль/л	5,137	2,279	0,027	0,607	9,667
Серозит: да/нет	13,99	6,332	0,03	1,423	26,557
ЧСС, уд/мин	0,602	0,267	0,027	0,072	1,132
ЛПНП, ммоль/л	3,991	2,302	0,087	-0,586	8,567
Нефрит: да/нет	4,742	4,914	0,337	-5,025	14,509

Примечание: ТГ – триглицериды; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛПНП – липопротеины низкой плотности

Анализировалась также связь уровня sST2 с эхокардиографическими показателями, отражающими систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. В группе с повышенным уровнем sST2 медиана ГПД ЛЖ составляла $-17,0 [-15,2; -19,5]\%$, в группе с нормальным уровнем $-18,7 [-17,7; -20,7]\%$ ($p=0,016$). Другие ЭхоКГ-показатели, отражающие систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, статистически значимо не различались. Нарушение ГПД ЛЖ по данным speckle tracking отмечено у 65 (65%) больных СКВ. Медиана ГПД ЛЖ у пациен-

тов с СКВ составила $-18,7 [-17,1; -20,5]\%$, в контроле $-20,8 [-19,3; -21,8]\%$ ($p<0,001$).

Для определения оптимального порогового уровня sST2, позволяющего оценивать риск развития субклинической систолической дисфункции миокарда (ГПД ЛЖ $<-16\%$) построена ROC-кривая (рис. 1). Оптимальный пороговый уровень sST2 составил 17,04 нг/мл (чувствительность 70%, специфичность 73%), площадь под ROC-кривой – 0,660 (95%-й доверительный интервал: 0,511–0,809; $p=0,028$). Стандартный пороговый уровень sST2, равный 18,8 нг/мл

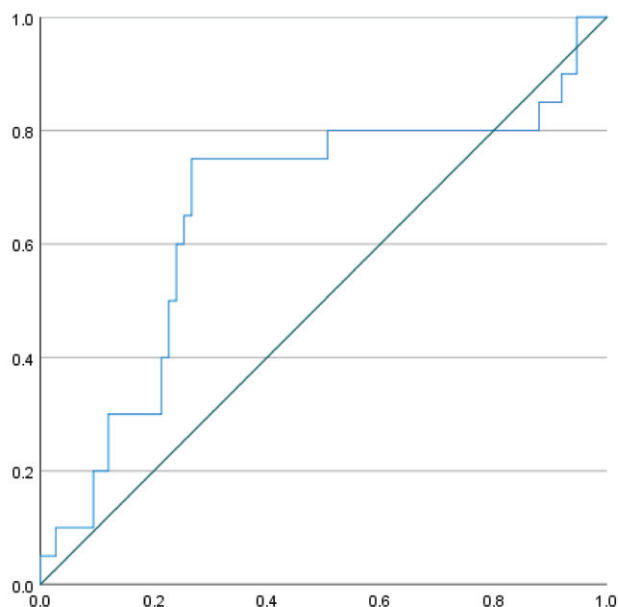


Рис. 1. Зависимость чувствительности и специфичности уровня sST2 для глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка

у больных СКВ, продемонстрировал меньшую специфичность (60%).

В зависимости от значения ГПД ЛЖ мы сравнили концентрацию sST2 (рис. 2). По уровню ГПД ЛЖ пациенты были разделены на три группы: с ГПД ЛЖ $\leq -15,9\%$ (систолическая дисфункция; $n=11$); с ГПД ЛЖ от -16% до $-18,9\%$ (промежуточная, «серая» зона; $n=54$); с ГПД ЛЖ $\geq -19\%$ (норма; $n=35$).

При сравнении трех групп выявлено статистически значимое повышение концентрации sST2 в группе с ГПД ЛЖ $\leq -15,9\%$: ее медиана составила 24,1 [10,0; 50,3] нг/мл.

Две другие группы не различались по уровню sST2. Но концентрация sST2 в группе с ГПД ЛЖ $\leq -15,9\%$ отличалась от таковой в группе с промежуточными и нормальными показателями ГПД ЛЖ, где ее медиана составила 10,2 [5,7; 15,8] и 8,8 [6,6; 14,2] нг/мл соответственно.

Обсуждение

По нашим данным, концентрация sST2 у больных СКВ была статистически значимо выше, чем в группе контроля. Повышенный уровень sST2 выявлялся у каждого пятого пациента с СКВ.

Биологическая функция sST2 и его лиганда ИЛ-33 при аутоиммунных заболеваниях активно изучается. Известно, что ИЛ-33, член семейства ИЛ-1, играет важную роль в инициации и усилении иммунных реакций. Повышение концентрации этого цитокина ассоциируется с активацией воспаления и аутоиммунного процесса в организме за счет его взаимодействия с sST2, рецептором Т-лимфоцитов, тучных клеток, базофилов, эозинофилов и естественных киллеров. Ось ИЛ-33/sST2 принимает участие в патогенезе ревматоидного артрита, болезни Шегрена, рассеянного склероза, воспалительных заболеваний кишечника и др. [7, 19]. Соединение sST2 с его лигандом ИЛ-33 обеспечивает кардиопротективный эффект за счет предупреждения гипертрофии миокарда и развития фиброза, а также подавления апоптоза кардиомиоцитов. Кроме того, sST2 участвует в регуляции активности ИЛ-33, блокируя его системные биологические эффекты, выступая в качестве «рецептора-ловушки» [7–10].

При изучении клинического значения sST2 у пациентов с СКВ наблюдалось повышение концентрации этого биомаркера, в особенности при высокой активности заболевания [20–24]. Так, в работе А. МогEAU и соавт. [21] концентрация sST2 у больных СКВ была статистически значимо выше, чем в контроле, что совпадает с нашими

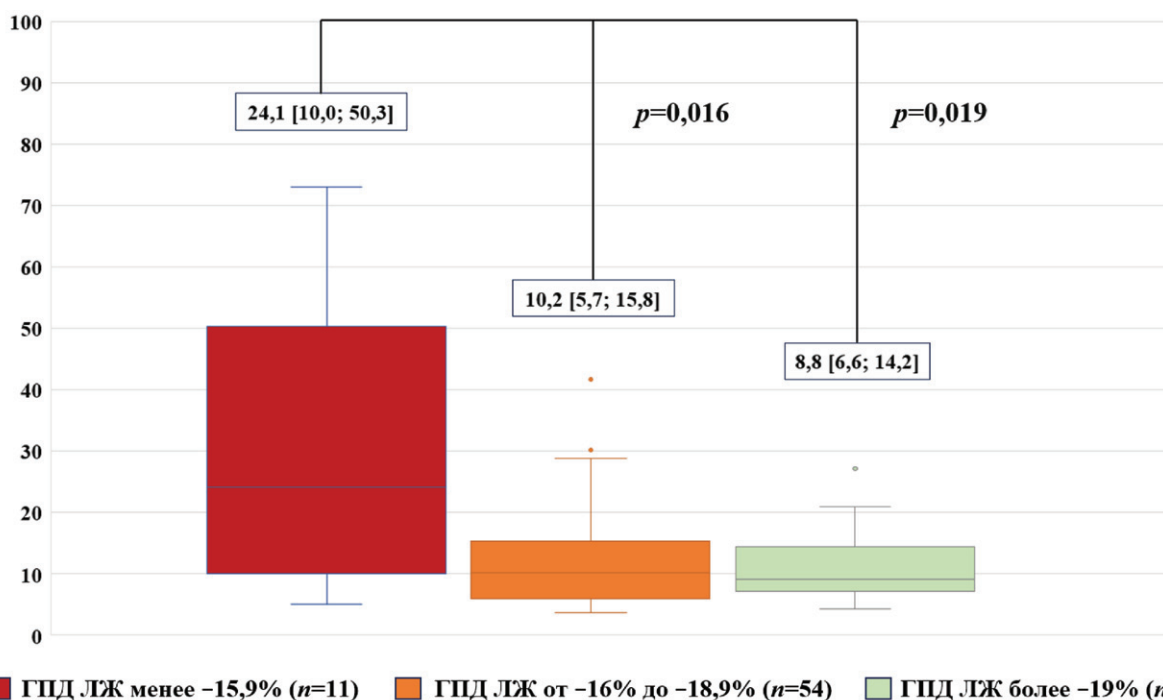


Рис. 2. Концентрация sST2 у пациентов в зависимости от показателей глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (ГПД ЛЖ)

данными. При этом уровень sST2 у пациентов с волчаночным нефритом был значительно выше, чем у больных СКВ без поражения почек. Уровень sST2 положительно коррелировал с индексом активности SLEDAI-2K, концентрацией анти-ДНК и дозой ГК, отрицательно — с содержанием С3 компонента комплемента, что предполагает его потенциальную роль в качестве суррогатного маркера активности заболевания.

В настоящей работе показана взаимосвязь уровня sST2 с активностью заболевания по SLEDAI-2K, дозой ГК, концентрацией анти-ДНК и наличием нефрита. Вероятно, эта ассоциация указывает на роль sST2 в повышении активности и прогрессировании СКВ, что соответствует данным L. Duan и соавт. [22], которые предположили, что передача провоспалительного сигнала через sST2 играет определенную роль в развитии СКВ в острой фазе заболевания.

Ось ИЛ-33/sST2 участвует в развитии поражения почек при СКВ [21, 25, 26]. Уровень sST2 связан с прогрессированием нефрита и ухудшением функции почек, особенно при высокой активности заболевания. В нашем исследовании частота нефрита была выше среди пациентов с концентрацией sST2 выше нормы. Это согласуется с работой A. Moreau и соавт. [21], которые у больных СКВ с нефритом обнаружили более высокий уровень sST2, чем у пациентов без патологии почек ($45,438 \pm 5,661$ и $30,691 \pm 1,941$ пг/мл соответственно), что позволило авторам рассматривать sST2 как альтернативный маркер активности СКВ и нефрита.

Наше исследование — одно из первых, где проанализирована взаимосвязь между уровнем sST2 и результатом оценки ГПД ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациентов с СКВ. В настоящее время имеются единичные публикации, в которых оценивалась концентрация sST2 у больных СКВ с СН, но для изучения предстатии СН метод speckle tracking ЭхоКГ не использовался. Мы продемонстрировали повышение уровня sST2 и большую частоту повышенных его значений у больных СКВ со сниженной ГПД ЛЖ. Необходимо отметить, что другие параметры ЭхоКГ, отражающие систолическую и диастолическую функции ЛЖ, статистически значимо не различались.

Возможно, ассоциация уровня sST2 с ДАД, АГ, наличием отягощенной наследственности по ССЗ может предполагать участие биомаркера в развитии ССЗ при СКВ.

Имеются единичные работы, в которых изучалась корреляция поражения сердечно-сосудистой системы при СКВ с уровнем sST2. Так, R. du Toit и соавт. [15] при оценке уровня этого биомаркера у больных с высокой активностью СКВ показали, что его повышение ассоциируется с наличием признаков воспаления, фиброза/некроза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии.

Важные выводы были сделаны E. Chogin и соавт. [16] в ходе изучения взаимосвязи sST2 и параметров ЭхоКГ у 57 пациентов с СКВ. Было показано, что наличие субклинической диастолической дисфункции коррелировало с уровнем sST2, прослежена взаимосвязь между концентрацией данного биомаркера и индексом повреждения.

В нашей когорте у больных СКВ уровень sST2, равный 18,8 нг/мл, рекомендованный производителем в качестве верхней границы нормы, продемонстрировал низкую специфичность (60%). Для пациентов с СКВ оптимальной чувствительностью и специфичностью обладает более низкое пороговое значение sST2 — 17,04 нг/мл — с более высокой чувствительностью и специфичностью.

Заключение

У больных СКВ уровень sST2 повышен в сравнении со здоровым контролем. Этот параметр четко коррелировал с активностью СКВ. Он также был связан с поражением почек и ТФР ССЗ. Представлена модель прогноза увеличения уровня sST2 в зависимости от клинико-лабораторных показателей.

Показана взаимосвязь между уровнем sST2 и значением ГПД ЛЖ у пациентов в группе со снижением этого показателя.

Полученные данные подтверждают участие sST2 в патологическом процессе у пациентов с СКВ. Вероятно, sST2 может использоваться как биомаркер тяжести поражения сердца у пациентов с субклинической дисфункцией миокарда.

Использование биомаркеров не может заменить современные методы инструментальной диагностики СН, но позволяет дополнять данные ЭхоКГ с оценкой ГПД ЛЖ. Роль sST2 в развитии СКВ и СН требует дальнейшего изучения.

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

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. doi: 10.1002/art.24092
3. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):722–732. doi: 10.1002/art.20878
4. Галивич АС, Терешенко СН, Ускач ТМ, Агеев ФТ, Аронов ДМ, Арутюнов ГП, и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, Ageev FT, Aronov DM, Arutyunov GP, et al. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162

5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
6. Камардинов ДХ, Сонгуров РН, Иошина ВИ, Бузиашвили ЮИ. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(2):111-121. [Kamardinov DK, Songurov RN, Ioshina VI, Buziashvili YuI. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(2):111-121 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n816
7. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2442-2450. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.12.014
8. Savarimuthu S, Goel P, Harky A. Soluble ST2: A valuable prognostic marker in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(6):2155-2164. doi: 10.1007/s10741-022-10258-2
9. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-490. doi: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
10. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, Roubille F, Cristol JP. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020;501:120-130. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.029
11. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-1295. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.069
12. Huang Z, Zhong J, Ling Y, Zhang Y, Lin W, Tang L, et al. Diagnostic value of novel biomarkers for heart failure: A meta-analysis. *Herz*. 2020;45(1):65-78. doi: 10.1007/s00059-018-4702-6
13. Zhou Y, Xu Z, Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: Current evidence and future perspectives. *J Transl Med*. 2023;21(1):902. doi: 10.1186/s12967-023-04782-4
14. Sun Y, Pavey H, Wilkinson I, Fisk M. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259026. doi: 10.1371/journal.pone.0259026
15. du Toit R, Reuter H, Walzl G, Snyders C, Chegou NN, Herbst PG, et al. Serum cytokine levels associated with myocardial injury in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):2010-2021. doi: 10.1093/rheumatology/keaa540
16. Chorin E, Hochstadt A, Arad U, Ghantous E, Gertel S, Levartovsky D, et al. Soluble ST2 and CXCL-10 may serve as biomarkers of subclinical diastolic dysfunction in SLE and correlate with disease activity and damage. *Lupus*. 2020;29(11):1430-1437. doi: 10.1177/0961203320947805
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613-618. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613
19. Shakerian L, Kolahdooz H, Garousi M, Keyvani V, Kamal Kheder R, Abdulsattar Faraj T, et al. IL-33/ST2 axis in autoimmune disease. *Cytokine*. 2022;158:156015. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156015
20. Margiotta DP, Navarini L, Vadacca M, Lo Vullo M, Pignataro F, Basta F, et al. The IL33/ST2 axis in Sjogren syndrome in relation to disease activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(7):1295-1299.
21. Moreau A, Nicaise C, Awada A, Soyfoo MS. Soluble ST2 is increased in systemic lupus erythematosus and is a potential marker of lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):897-903. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/eg3a2k
22. Duan L, Chen J, Gong F, Shi G. The role of IL-33 in rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:924363. doi: 10.1155/2013/924363
23. Mok MY, Huang FP, Ip WK, Lo Y, Wong FY, Chan EY, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):520-527. doi: 10.1093/rheumatology/kep402
24. Yan C, Yu L, Zhang XL, Shang JJ, Ren J, Fan J, et al. Cytokine profiling in Chinese SLE patients: Correlations with renal dysfunction. *J Immunol Res*. 2020;2020:8146502. doi: 10.1155/2020/8146502
25. Kotsiou OS, Gourgoulialis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 axis in organ fibrosis. *Front Immunol*. 2018;9:2432. doi: 10.3389/fimmu.2018.02432
26. Yang F, Zhu P, Duan L, Yang L, Wang J. IL33 and kidney disease (review). *Mol Med Rep*. 2016;13(1):3-8. doi: 10.3892/mmr.2015.4516

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

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

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

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

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

Анализ фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма диагностики

Д.И. Валеева¹, Р.И. Хусаинова^{1,2}, Л.Н. Хусаинова¹, М.М. Хафизов¹, А.В. Тюрин¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России 450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Ленина, 3
² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 117292, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

¹ Bashkir State Medical University 450008, Russian Federation, Ufa, Lenina str., 3
² Endocrinology Research Centre 117292, Russian Federation, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11

Контакты: Валеева Диана Ильдаровна, diana2537@yandex.ru
Contacts: Diana Valeeva, diana2537@yandex.ru

Поступила 17.05.2024
Принята 06.03.2025

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, которое характеризуется дефектами в структуре волокон и основного вещества соединительной ткани, что может вызвать разнообразные нарушения в работе внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. На сегодняшний день выделяют две основные группы ДСТ: дифференцированную (моногенную, наследственную) и недифференцированную (многофакторную). В литературе описано более 250 наследственных вариантов ДСТ, одним из которых является несовершенный остеогенез (НО), заболевание, характеризующееся частыми низкотравматическими переломами костей, нарушением слуха, патологией зубной эмали, голубой окраской склер пациентов. Однако данные о наличии других клинических проявлений ДСТ, т. е. о системности вовлечения соединительной ткани, носят фрагментарный характер.

Цель исследования — анализ частоты фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма клинической диагностики.

Материалы и методы. Проведено одномоментное сравнительное исследование 40 пациентов с НО и 45 здоровых лиц группы контроля на базе клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Гипермобильность суставов (ГМС) определялась по шкале Beighton, оценка ДСТ проводилась по модифицированной таблице Т.И. Кадуриной. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) определялась при помощи рентгеновской денситометрии.

Результаты. При НО чаще, чем в контроле, встречались хруст височно-нижнечелюстного сустава ($p < 0,001$), патология зубной эмали ($p < 0,001$), ГМС ($p = 1,4 \times 10^{-4}$), кифосколиотическая деформация позвоночника ($p = 1,1 \times 10^{-4}$), деформация грудной клетки ($p = 0,010$), вальгусная установка стоп ($p = 0,005$), хруст в суставах ($p = 0,023$), пролапс митрального клапана ($p = 0,005$) и артериальная гипотензия ($p = 0,021$). При НО также наблюдалась более низкая минеральная плотность костной ткани в абсолютных значениях ($p < 0,001$) и по Z-критерию ($p < 0,001$).

Выводы. У пациентов с НО статистически значимо чаще встречаются фенотипические проявления ДСТ. Пациентам с I типом НО свойственны геморрагические проявления, а также птоз внутренних органов. При III типе характерны деформации позвоночника; деформации грудной клетки чаще наблюдались у пациентов с V типом НО. Разработан клинический алгоритм определения типов НО для оптимизации диагностики и генотипирования.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, фенотипические признаки, дисплазия соединительной ткани, минеральная плотность костной ткани, алгоритм диагностики

Для цитирования: Валеева ДИ, Хусаинова РИ, Хусаинова ЛН, Хафизов ММ, Тюрин АВ. Анализ фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма диагностики. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):190–196.

ANALYSIS OF PHENOTYPIC MANIFESTATIONS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN ADULT PATIENTS WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND DEVELOPMENT OF A DIAGNOSTIC ALGORITHM

Diana I. Valeeva¹, Rita I. Khusainova^{1,2}, Leonora N. Khusainova¹, Munavis M. Khafizov¹, Anton V. Tyurin¹

Connective tissue dysplasia (CTD) is a genetically determined disorder of the development of connective tissue in the embryonic and postnatal periods, which is characterized by defects in the structure of the fibers and basic substance of the connective tissue, which can cause a variety of disorders in the functioning of the internal organs and the musculoskeletal system. Today, there are two main groups of CTD: differentiated (monogenic, hereditary) and undifferentiated (multifactorial). More than 250 hereditary variants of CTD have been described in the literature, one of which is osteogenesis imperfecta (OI), a disease characterized by frequent low-traumatic bone fractures, hearing impairment, pathology of tooth enamel, and blue coloration of the sclera of patients. However, data on the presence of other clinical manifestations of CTD, i. e. about the systemic involvement of connective tissue are fragmentary.

Aim of the study — to analyze the frequency of occurrence of phenotypic signs of connective tissue dysplasia in adult patients with osteogenesis imperfecta and to develop an algorithm for clinical diagnostics.

Materials and methods. A single-stage cross-sectional comparative study was conducted on 40 patients with osteogenesis imperfecta and 45 healthy controls at the Clinic of the Bashkir State Medical University. Joint hypermobility (JH) was determined using the Beighton scale; connective tissue dysplasia was assessed using a modified table by T.I. Kadurina. Bone mineral density was determined using X-ray densitometry.

Results. Statistically significant differences in the frequency of occurrence of phenotypic signs of CTD were revealed: temporomandibular joint crunching ($p < 0,001$), dental enamel pathology ($p < 0,001$), JH ($p = 1.4 \times 10^{-4}$), kyphoscoliotic

deformity of the spine ($p=1.1 \times 10^{-4}$), chest deformity ($p=0.010$), valgus feet ($p=0.005$), joint crunching ($p=0.023$), mitral valve prolapse ($p=0.005$) and arterial hypotension ($p=0.021$). Statistically significant differences in bone mineral density in absolute values ($p<0,001$) and Z-criterion levels ($p<0,001$) were also observed.

Conclusions. In patients with OI, statistically significantly more frequent phenotypic manifestations of CTD were revealed. For patients with type I OI, hemorrhagic manifestations are typical, as well as ptosis of internal organs. In type III, spinal deformities are characteristic, chest deformities were more often observed in patients with type V OI. A clinical algorithm for determining OI types was developed to optimize diagnostics and genotyping.

Key words: osteogenesis imperfecta, phenotypic characteristics, connective tissue dysplasia, bone mineral density, diagnostic algorithm

For citation: Valeeva DI, Khusainova RI, Khusainova LN, Khafizov MM, Tyurin AV. Analysis of phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in adult patients with osteogenesis imperfecta and development of a diagnostic algorithm. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):190–196 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-190-196

Введение

Несовершенный (незавершенный) остеогенез (НО; МКБ-10: Q78.0) — это редкое наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся повышенной хрупкостью костей, рецидивирующими низкотравматическими переломами и прогрессирующими деформациями скелета [1]. Большинство случаев заболевания вызвано мутациями генов, кодирующих цепи коллагена I типа (*COL1A1* и *COL1A2*), однако около 25% случаев связаны с патогенными вариантами других генов, которые участвуют в процессинге коллагена, дифференцировке остеобластов и минерализации кости (*LEPRE1*, *CRTAP*, *PPIB*, *IFITM5*, *SERPINF1*, *SP7*, *WNT1*, *CREB3L1*, *BMP1*, *FKBP10*, *P4HB*, *SEC24D*, *SERPINH1*, *SPARK*, *PLS3*, *TMEM38B*) [2–4]. Распространенность НО составляет 6–7 случаев на 100 000 населения во всем мире [5]. Первую классификацию НО, основанную на клинко-рентгенологических характеристиках, предложил австралийский врач D. Sillence в 1979 г. Она включает в себя четыре основных типа заболевания, варьирующих по степени тяжести от легкого до летального [6, 7]. Позднее, на основании исследований F.H. Glorieux и F. Rauch [3] данная классификация была дополнена V, VI и VII типами. Клиническая картина заболевания характеризуется поражением скелета в виде множественных низкотравматических переломов. К основным внескелетным проявлениям дисплазии соединительной ткани (ДСТ) относят голубое окрашивание склер, патологию зубной эмали, кондуктивные или нейросенсорные нарушения слуха. Однако данные о наличии других клинических проявлений ДСТ, т. е. о системности вовлечения соединительной ткани, носят фрагментарный характер. В настоящее время увеличивается количество взрослых пациентов с НО, поскольку активное применение антирезорбтивной терапии в детском возрасте позволяет многим больным достичь совершеннолетия. Наряду с переломами, типичным клиническим проявлением НО у взрослых являются боли в костях, в том числе не связанные с предыдущей травмой, что является поводом для обращения за медицинской помощью, в том числе к врачу-ревматологу, зачастую без молекулярного подтверждения диагноза. В связи с этим является актуальным исследование спектра проявлений скелетной и внескелетной патологии соединительной ткани у взрослых пациентов с НО для оптимизации клинической диагностики и генотипирования.

Целью данного исследования является анализ частоты фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма клинической диагностики.

Материалы и методы

Данное одномоментное сравнительное исследование проводилось на базе Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (КБГМУ) в рамках проекта по исследованию наследственной и многофакторной патологии соединительной ткани в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 26.07.2023). Была сформирована уникальная когорта взрослых пациентов с НО, включающая 45 пациентов с НО, находившихся на стационарном лечении по поводу данного заболевания в КБГМУ с 2021 по 2024 г. В данный фрагмент исследования включено 40 больных, 5 исключены по причине значительно более старшего возраста. Диагноз НО был установлен медицинскими генетиками на основании клинической картины (множественные переломы при незначительной травме или при ее отсутствии, в т. ч. внутриутробные, голубое окрашивание склер, низкий линейный рост, деформации конечностей и грудной клетки) и результатов молекулярно-генетической диагностики. У 29 (72,5%) пациентов выявлены мутации причинных генов НО: *COL1A1* (65,6%), *COL1A2* (17,3%), *IFITM5* (6,9%), *P3H1/LEPRE*, *PLD2*, *TGFB1* (по 3,4%). В качестве контрольной группы были в исследование были включены 45 человек, не имеющих моногенных заболеваний соединительной ткани, эндокринных нарушений, ревматических и аутоиммунных заболеваний, а также травм конечностей и позвоночника.

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Всем исследуемым проводилась оценка гипермобильности суставов (ГМС) по девятибалльной шкале Beighton, анкетирование на наличие признаков ДСТ по модифицированной таблице Т. Кадуриной и соавт. [8], рентгеновская денситометрия в режиме «все тело» («total body») с помощью аппарата Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, США).

В настоящее время для определения ГМС наиболее широко используется шкала Beighton, которая включает: пассивное разгибание 5-го пальца более 90°, пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе, переразгибание в локтевых суставах более 10°, переразгибание в коленных суставах более 10°, передний наклон туловища с касанием ладонями пола при фиксированных коленных суставах. За каждый положительный результат в суставе с одной стороны присваивается 1 балл. ГМС диагностируется при наличии 4 и более баллов, выраженная ГМС — при счете более 6 баллов. Статистический анализ данных осуществлялся

Таблица 1. Характеристика больных несовершенным остеогенезом и группы контроля

Признаки	НО (n=40)	Контроль (n=45)	p
Мужчины, n (%)	18 (45)	17 (37,8)	0,649
Женщины, n (%)	22 (55)	28 (62,2)	0,649
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [22; 37]	24 [24; 27]	0,071
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,4 [21,3; 29,4]	21,2 [19,6; 24,3]	0,017
Счет ДСТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [9; 14,5]	5 [2; 8]	<0,001
МПКТ (г/см ²), М±σ	0,994±0,16	1,174±0,10	<0,001
Z-критерий, М±σ	-0,8±1,3	0,7±0,89	<0,001

Примечание: НО – несовершенный остеогенез; ИМТ – индекс массы тела; ДСТ – дисплазия соединительной ткани; МПКТ – минеральная плотность костной ткани

при помощи пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Распределение признаков оценивалось с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Парные межгрупповые сравнения проводились с применением t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения качественных признаков по группам применялся критерий Фишера χ^2 с поправкой Йетса. Сила ассоциаций оценивалась по отношению шансов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты группы НО имели I, III, IV и V типы заболевания. I тип НО, характеризующийся аутосомно-доминантным типом наследования, голубым окрашиванием склер, нарушением слуха и относительно легким течением, определялся у 25 (62,5%) больных. II тип (перинатально-летальный) является одной из наиболее тяжелых форм НО с развитием выраженных деформаций скелета, приводящих к смерти вскоре после рождения из-за прогрессирования дыхательной недостаточности, и поэтому не был представлен в когорте взрослых пациентов. III тип (прогрессирующее деформирующее течение) с большим количеством переломов, голубым или серым окрашиванием склер и выраженными деформациями костей скелета выявлен у 7 (17,5%) пациентов. IV тип, характеризующийся широкой фенотипической вариабельностью, преимущественно нормальным цветом склер, нарушением слуха и патологией зубной эмали, зарегистрирован у 5 (12,5%) обследованных, V тип с мутацией в гене *IFITM5* и формированием гипертрофической

костной мозоли – у 3 (7,5%) [9]. У одного больного была обнаружена мутация гена *SGMS2*, характерная для кольцевого поражения свода черепа с хрупкостью костей [10]. У 36 (90%) пациентов наблюдалось голубое окрашивание склер, у 27 (67,5%) – патология зубной эмали, у 11 (27,5%) – нарушение слуха. 12 (30%) пациентов из группы НО использовали вспомогательные устройства для передвижения (костыли, ходунки, кресла-коляски). 7 (58,3%) из них имели III тип НО, 3 (25%) – IV, 2 (16,7%) – V. У больных НО индекс массы тела (ИМТ) и количественная оценка ДСТ были статистически значимо выше, а минеральная плотность костной ткани (МПКТ общая) – ниже, чем в контроле (табл. 2).

В группе НО по сравнению с контролем была статистически значимо повышена частота хруста височно-нижнечелюстного сустава, парадонтита, ГМС, искривления позвоночника, деформации грудной клетки, вальгусной установки стоп, хруста в суставах, пролапса митрального клапана (ПМК) и гипотензии (табл. 3). У 6 (13,3%) пациентов с НО наблюдалось открытое овальное окно, у 2 (4,4%) – аневризма межпредсердной перегородки. Долихостеномелия не наблюдалась ни в одной из групп.

Геморрагические проявления, а также птоз внутренних органов наблюдались только у пациентов с I типом НО. При III типе во всех случаях выявлены деформации позвоночника, в то время как деформации грудной клетки чаще наблюдались у пациентов с V типом НО (табл. 4).

Современные возможности молекулярной диагностики позволяют выявлять патогенные варианты изменения структуры ДНК, но возможность их определения

Таблица 2. Сравнительный анализ клинических параметров у пациентов с разными типами несовершенного остеогенеза

Параметры	I тип НО (n=25)	III тип НО (n=7)	IV тип НО (n=5)	V тип НО (n=3)	Контроль (n=45)
Голубые склеры, n (%)	23 (92)	7 (100)	4 (80)	2 (66,7)	0
Нарушение слуха, n (%)	8 (32)	1 (14,3)	2 (40)	0	0
Патология зубной эмали, n (%)	13 (52)	7 (100)	4 (80)	3 (100)	0
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	23 [19; 26,6]	28,8 [24,7; 33]*	24 [22,9; 30,6]*	32,5 [21,9; 38]*	21,2 [19,6; 24,3]
Счет ДСТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [9; 14]**	11 [8; 15]**	12 [11; 12]**	10 [5; 21]	5 [2; 8]
МПКТ общая (г/см ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,031 [0,952; 1,12]**	0,851 [0,707; 0,925]**	0,996 [0,893; 1,118]	0,926 [0,792; 1,033]**	1,182 [1,098; 1,219]
Z-критерий	-0,8 [-1,5; 0,2]**	-1,5 [-2,9; -0,2]**	-0,6 [-1,5; 0,9]	-0,9 [-1,8; -0,6]**	0,7 [0,1; 1,2]

Примечание: НО – несовершенный остеогенез; ИМТ – индекс массы тела; ДСТ – дисплазия соединительной ткани; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Таблица 3. Частота фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в группе пациентов с несовершенным остеогенезом и в группе контроля, n (%)

Признаки	НО	Контроль
Астенический тип конституции	6 (15)	8 (17,8)
Гиперэластичность кожи	4 (10)	7 (15,6)
Келоидные рубцы	6 (15)	4 (8,9)
Стрии	4 (10)	6 (13,3)
Геморрагические проявления	4 (10)	0
Грыжи внутренних органов	6 (15)	1 (2,2)
Птоз внутренних органов	1 (2,5)	3 (6,7)
Хруст височно-нижнечелюстного сустава	35 (87,5)**	10 (22,2)
Патология зубной эмали	30 (75)**	2 (4,4)
Долихостеномелия	0	0
Гипермобильность суставов	29 (72,5)**	10 (22,2)
Гиперкифоз/гиперлордоз	21 (52,5)**	5 (11,1)
Деформация грудной клетки	9 (22,5)*	1 (2,2)
Плоскостопие	18 (45)	16 (35,6)
Вальгусная установка стоп	11 (27,5)**	1 (2,2)
Хруст в суставах	35 (87,5)*	30 (66,7)
Пролапс митрального клапана	12 (30)**	2 (4,4)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	7 (17,5)	6 (13,3)
Миопия легкой степени	10 (25)	18 (40)
Миопия тяжелой степени	4 (10)	4 (8,9)
Миопия	14 (35)	22 (48,9)
Деформация желчного пузыря	10 (25)	6 (13,3)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	4 (10)	3 (6,7)
Артериальная гипотензия	17 (42,5)*	8 (17,8)

Примечание: НО – несовершенный остеогенез; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

в клинической практике напрямую зависит от технической сложности и стоимости методов. Данные параметры зависят от количества генов, в которых производится поиск мутаций, поэтому актуальным является создание алгоритма клинической диагностики типов НО для оптимизации затрат на генотипирование. На основании клинических наблюдений за основными и вспомогательными признаками поражения опорно-двигательного аппарата у взрослых пациентов с НО, а также проведенного ранее авторским коллективом анализа молекулярных предикторов различных типов НО [4] был разработан алгоритм определения типов НО, который может быть использован в клинической

Таблица 4. Частота фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов с разными типами несовершенного остеогенеза, n (%)

Признак	I тип НО (n=25)	III тип НО (n=7)	IV тип НО (n=5)	V тип НО (n=3)
Астенический тип конституции	5 (20)	1 (14,3)	0	0
Гиперэластичность кожи	2 (8)	2 (28,6)	0	0
Келоидные рубцы	2 (8)	2 (28,5)	2 (40)	0
Стрии	2 (8)	0	1 (20)	0
Геморрагические проявления	4 (16)	0	0	0
Грыжи внутренних органов	5 (20)	1 (14,3)	0	0
Птоз внутренних органов	1 (4)	0	0	0
Хруст височно-нижнечелюстных суставов	21 (84)	7 (100)	5 (100)	2 (66,7)
Гипермобильность суставов легкая	14 (56)	4 (57,1)	2 (40)	1 (33,3)
Гипермобильность суставов выраженная	7 (28)	0	0	1 (33,3)
Гиперкифоз/гиперлордоз	9 (36)	7 (100)	3 (60)	2 (66,7)
Деформация грудной клетки	3 (12)	2 (28,5)	2 (40)	2 (66,7)
Плоскостопие	12 (48)	1 (14,3)	4 (80)	1 (33,3)
Вальгусная установка стоп	7 (28)	2 (28,5)	1 (20)	1 (33,3)
Хруст в суставах	22 (88)	5 (71,4)	5 (100)	3 (100)
Пролапс митрального клапана	10 (40)	1 (14,3)	0	1 (33,3)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5 (20)	0	1 (20)	1 (33,3)
Миопия легкой степени	3 (12)	2 (28,5)	2 (40)	3 (100)
Миопия тяжелой степени	2 (8)	0	2 (40)	0
Деформация желчного пузыря	8 (32)	2 (28,5)	0	0
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	2 (8)	1 (14,3)	1 (20)	0
Артериальная гипотензия	10 (40)	4 (57,1)	2 (40)	1 (33,3)

Примечание: НО – несовершенный остеогенез

практике специалистами различного профиля, в том числе врачами-ревматологами (рис. 1).

Данный алгоритм позволяет предположить вероятный тип НО у конкретного пациента и рекомендовать исследование тех генов, которые с наибольшей вероятностью могут включать патогенные изменения структуры ДНК, а также рекомендовать дополнительное обследование при отсутствии основных проявлений НО для определения причины переломов, которые могут быть обусловлены рядом других наследственных синдромов (синдром Элерса – Данло, синдром Камурати – Энгельмана, остеопетроз и другие).

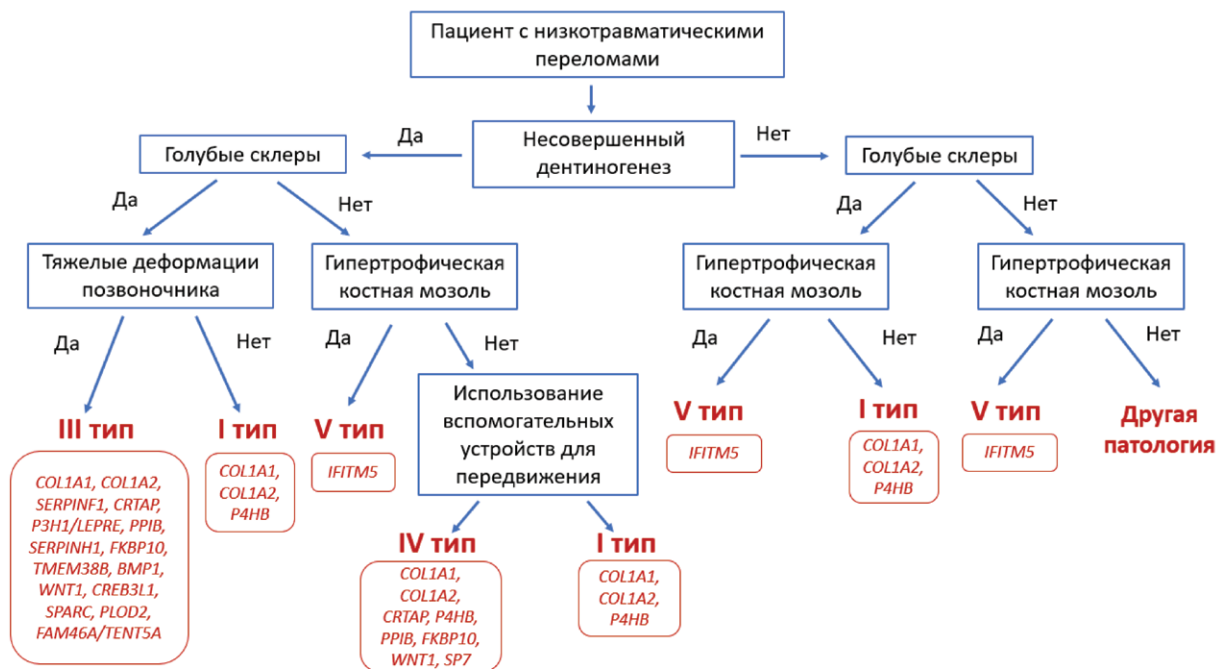


Рис. 1. Алгоритм клинической диагностики различных типов несовершенного остеогенеза (собственная разработка)

Обсуждение

Голубое окрашивание склер является наиболее часто встречающимся внескелетным признаком НО, по которому можно заподозрить наличие заболевания в раннем возрасте. В нашем исследовании голубые склеры наблюдались у 36 (90%) пациентов, что в целом согласуется с результатами, полученными другими авторами. Данный признак наиболее характерен для I типа заболевания, реже наблюдается при III и IV типах. У 223 пациентов с НО из Швеции голубой оттенок склер был выявлен в 82% случаев; среди 143 украинских пациентов – в 87,32% (при I типе его частота составила 85,07%, при III – 86,96%, при IV – 89,80%, при V – 100%) [11, 12]. В нашем исследовании у пациентов с I типом НО голубые склеры наблюдались в 92% случаев, с III – в 100%, с IV – в 80%, с V – в 66,7%. Нарушение слуха при НО выявлено в 11 (27,5%) случаях. Снижение слуха чаще всего обусловлено кондуктивной, нейросенсорной или смешанной тугоухостью, что может быть связано с аномальной минерализацией костей внутреннего уха, а также с явлениями отосклероза [2]. Распространенность данной патологии варьирует в зависимости от типа НО и в среднем составляет 28%. По литературным данным, кондуктивная тугоухость наиболее часто наблюдается у детей и подростков с НО, а нейросенсорная или смешанная тугоухость – преимущественно у взрослых [13, 14]. ПМК является типичным проявлением ДСТ, вызванным нарушением опорной функции фиброзного кольца клапана. Согласно наднациональным рекомендациям по структурным аномалиям сердца от 2018 г., распространенность ПМК в общей популяции составляет 0,8–2,7% [15]. Литературные данные о распространенности ПМК среди пациентов с НО достаточно противоречивы. При обследовании 364 пациентов с НО в Италии патология клапанов была выявлена в 23,6% случаев [16]. Однако частота именно ПМК не оценивалась. В исследовании S. Migliaccio и соавт. [17] было включено 40 пациентов с НО и 40 пациентов группы контроля. Клапанная регургитация легкой степени наблюдалась у 95% пациентов с НО и в 2,5%

случаев в группе контроля. ПМК был выявлен в 3 случаях, что составило 3,8% от всех клапанных аномалий. Также у пациентов с НО статистически значимо чаще наблюдалось низкое артериальное давление (42,2%) [18]. Распространенность данного признака у лиц с ДСТ изучена недостаточно. Согласно исследованию Т.Ю. Смольновой 2013 г., включавшему 614 женщин с классифицируемыми и неклассифицируемыми формами ДСТ, были выявлены корреляционные связи артериальной гипотензии и ГМС [19]. Частота артериальной гипотензии у пациентов с НО ранее не оценивалась. В группе контроля не были выявлены проявления геморрагического синдрома, а в группе НО они наблюдались у 4 (10%) пациентов. Эти различия не достигали уровня статистической значимости, но имели характер тенденции ($p=0,066$). Нарушения коагуляции при моногенных заболеваниях могут возникать в результате хрупкости капилляров и периваскулярной соединительной ткани, реже – при дисфункции тромбоцитов, дефектах фибринолиза или других компонентов гемостаза [20]. Грыжи внутренних органов чаще встречались у пациентов с НО, различия с контрольной группой также имели характер тенденции ($p=0,064$). Патология зубной эмали также чаще встречалась в группе пациентов с НО. По различным источникам, частота зубных аномалий у пациентов с НО варьирует от 31 до 86% в зависимости от типа заболевания [21]. В основе патогенеза лежит патология дентина (минерализованного матрикса, расположенного внутри ядра зуба, органическим компонентом которого является коллаген I типа (85%), а также коллаген III и V типов (15%) [22]. У пациентов могут наблюдаться такие проявления, как изменения цвета зубов, склонность к формированию кариеса, быстро прогрессирующее стирание зубов. Данные изменения оказывают влияние на функцию жевания и качество жизни, а также вызывают боль, повышенную чувствительность и эстетические проблемы [23].

Больные НО также статистически значимо отличались от контроля по ИМТ, что может быть связано преимущественно с низким ростом пациентов.

В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования антропометрических данных пациентов с НО в Северной Америке, у которых наблюдалось снижение роста при всех типах заболевания [24]. Низкорослость может быть обусловлена кифосколиотической деформацией позвоночника, компрессионными переломами или рецидивирующими переломами длинных трубчатых костей. Также предполагают влияние избыточной передачи сигнала трансформирующего фактора роста β , что приводит к снижению пролиферации хондроцитов и задержке терминальной дифференцировки [25]. Другими скелетным проявлениями ДСТ, наиболее часто наблюдаемыми в группе НО, были ГМС, кифосколиотические деформации позвоночника и грудной клетки, хруст в суставах и изменение МПКТ. ГМС — это диапазон движений в суставах, превышающий нормальный уровень с учетом возраста, пола и этнической принадлежности [26]. Данный признак является общей чертой таких моногенных заболеваний соединительной ткани, как НО, синдром Элерса — Данло, синдром Марфана. Среди обследованных нами пациентов статистически значимые различия наблюдались для ГМС легкой степени ($p < 0,001$), а общая частота ГМС в группе НО составила 72,5%, что соответствует данным литературы: при обследовании 47 пациентов с НО, проведенном в Финляндии, ГМС была обнаружена в 70% случаев [27]. Диспластические изменения скелета в виде нарушения осанки (кифоз грудного отдела, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника и т. д.) были выявлены у 52,5% пациентов с НО. Данные изменения могут быть обусловлены частыми переломами, слабостью связочного аппарата и многоуровневыми деформациями позвонков (двояковогнутая деформация или деформация тела позвонка по типу «рыбьего»). Деформации позвоночника встречаются у 39–78% всех пациентов с данным заболеванием в зависимости от его тяжести, а рестриктивные заболевания легких, к которым они могут приводить наряду с деформациями грудной клетки, являются одной из наиболее частых причин смерти (68%) молодых пациентов с НО [28]. Деформации грудины, ребер и позвоночника приводят к уменьшению объема грудной клетки, сдавлению легких и сердца, смещению средостения с деформацией крупных сосудов и бронхов. Воронкообразная деформация грудной клетки оказывает более выраженное влияние на работу сердца и легких, а килевидная деформация — на функцию дыхательных мышц и общую вентиляцию [29]. В 2020 г. испанские ученые опубликовали результаты исследования, в котором подтвердилась более выраженная взаимосвязь деформации ребер и грудной клетки с динамическими объемами легких, в отличие от сколиотической деформации позвоночника [30]. В нашем исследовании деформации грудной клетки наблюдались у 9 (22,5%) па-

циентов с НО и у 1 (2,2%) пациента из группы контроля. Поражение суставов при НО может быть обусловлено выраженной ГМС и частыми периапартулярными или диафизарными переломами, которые нарушают биомеханику суставов. Увеличение подвижности в каком-либо суставе приводит к появлению нефизиологических для данного сустава движений с неконгруэнтностью контактирующих поверхностей. При этом на определенные участки суставного хряща приходится увеличенная нагрузка, которая приводит к его дальнейшей дегенерации [31]. Хруст в суставах наблюдался у 35 (87,5%) пациентов с НО, а различия с контрольной группой достигли статистической значимости ($p = 0,045$). Одним из ключевых проявлений НО является повышенная хрупкость костной ткани. По данным рентгеновской денситометрии в режиме «все тело», МПКТ пациентов с НО составила в среднем $0,994 \pm 0,16$ г/см², а Z-критерий — $-0,8 \pm 1,30$; в группе контроля — $1,174 \pm 0,1$ г/см² и $0,7 \pm 0,89$ соответственно. Нарушение ремоделирования костной ткани при НО в зависимости от генетической мутации может возникать на любом этапе: дифференцировки остеобластов, выработки коллагена, изменения неорганических и органических компонентов костного матрикса, посттрансляционной модификации коллагена и др. Несмотря на дефект фибриллярного компонента костного вещества, мы наблюдаем снижение уровня минерализации костной ткани у данных пациентов, хотя показатели денситометрии и не достигают уровня остеопороза [32].

Выводы

У пациентов с НО фенотипические проявления ДСТ встречаются статистически значимо чаще. Для пациентов с I типом НО типичны геморрагические проявления, а также птоз внутренних органов, при III типе — деформации позвоночника. Деформации грудной клетки чаще наблюдались у пациентов с V типом НО. Разработан клинический алгоритм определения типов НО для оптимизации диагностики и генотипирования.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00255 (<https://rscf.ru/project/24-25-00255/>).

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yu H, Li C, Wu H, Xia W, Wang Y, Zhao J, et al. Pathogenic mechanisms of osteogenesis imperfecta, evidence for classification. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):234. doi: 10.1186/s13023-023-02849-5
2. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Management of endocrine disease: Osteogenesis imperfecta: An update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):95–106. doi: 10.1530/EJE-20-0299
3. Климова ЛЯ, Вдовина ТМ, Печенкина ВА, Железнякова ТВ, Захарова ВВ, Долбня СВ, и др. Несовершенный остеогенез: обзор литературы и клинический случай перинатально-летального типа заболевания. *Медицинский совет.* 2021;(17):226–234. [Klimov LY, Vdovina TM, Pechenkina VA, Zhelezniakova TV, Zakharova VN, Dolbnya SV, et al. Osteogenesis imperfecta: A literature review and a clinical case of a perinatal-lethal type of disease. *Medical Council.* 2021;(17):226–234. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2021-17-226-234
4. Nadyrshina D, Zaripova A, Tyurin A, Minniakhmetov I, Zakharova E, Khusainova R. Osteogenesis imperfecta: Search for mutations in patients from the Republic of Bashkortostan (Russia). *Genes (Basel).* 2022;13(1):124. doi: 10.3390/genes13010124
5. Sporer P, Korbel M, Kucera T. Challenges of total knee arthroplasty in osteogenesis imperfecta: Case report and literature review. *J Int Med Res.* 2022;50(5):030006052210973. doi: 10.1177/03000605221097369

6. Panzaru MC, Florea A, Caba L, Gorduză EV. Classification of osteogenesis imperfecta: Importance for prophylaxis and genetic counseling. *World J Clin Cases*. 2023;11(12):2604-2620. doi: 10.12998/wjcc.v11.i12.2604
7. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current overview of osteogenesis imperfecta. *Medicina (B Aires)*. 2021;57(5):464. doi: 10.3390/medicina57050464
8. Кадурин Т, Гнусарев С. Алгоритм диагностики наследственных и многофакторных заболеваний соединительной ткани у детей. Тактика ведения. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(1):5-35. [Kadurina T, Gnusaev C. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. *Medical News of the North Caucasus*. 2015;10(1):5-35 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2015.10001
9. Tyurin A, Merkuryeva E, Zaripova A, Markova T, Nagornova T, Dantsev I, et al. Does the c.-14C>T mutation in the *IFITM5* gene provide identical phenotypes for osteogenesis imperfecta type V? Data from Russia and a literature review. *Biomedicine*. 2022;10(10):2363. doi: 10.3390/biomedicine10102363
10. Merkuryeva E, Markova T, Tyurin A, Valeeva D, Kenis V, Sumina M, et al. Clinical and genetic characteristics of calvarial doughnut lesions with bone fragility in three families with a recurrent *SGMS2* gene variant. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8021. doi: 10.3390/ijms24098021
11. Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, Grigeliuniene G, Malmgren B, Sumina M, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(8):1042-1050. doi: 10.1038/ejhg.2015.81
12. Zhytnik L, Maasalu K, Pashenko A, Khmyzov S, Reimann E, Prans E, et al. *COL1A1/2* pathogenic variants and phenotype characteristics in Ukrainian osteogenesis imperfecta patients. *Front Genet*. 2019;10:722. doi: 10.3389/fgene.2019.00722
13. Machol K, Hadley TD, Schmidt J, Cuthbertson D, Traboulsi H, Silva RC, et al. Hearing loss in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *Am J Med Genet A*. 2020;182(4):697-704. doi: 10.1002/ajmg.a.61464
14. Carré F, Achard S, Rouillon I, Parodi M, Loundon N. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019;136(5):379-383. doi: 10.1016/j.anorl.2019.05.004
15. Рудой А. Наднациональные (международные) рекомендации по лечению структурных аномалий сердца. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1):272-324. [Rudoy A. Supranational (international) guidelines for management of the heart structural anomalies. *Medical News of the North Caucasus*. 2018;13(1):272-324 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13040
16. Maioli M, Gnoli M, Boarini M, Tremosini M, Zambrano A, Pedrini E, et al. Genotype-phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(7):1090-1100. doi: 10.1038/s41431-019-0373-x
17. Migliaccio S, Barbaro G, Fornari R, Di Lorenzo G, Celli M, Lubrano C, et al. Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: Casualty or causality? *Int J Cardiol*. 2009;131(2):200-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.10.051
18. Verdonk SJE, Storoni S, Micha D, van den Aardweg JG, Versacci P, Celli L, et al. Is osteogenesis imperfecta associated with cardiovascular abnormalities? A systematic review of the literature. *Calcif Tissue Int*. 2024;114(3):210-221. doi: 10.1007/s00223-023-01171-3
19. Смольнова Т. Особенности гемодинамики и ее взаимосвязь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Клиническая медицина*. 2013;(10):43-48. [Smolnova T. Features of hemodynamics and its relationship with some clinical manifestations in women with connective tissue dysplasia. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;(10):43-48. (In Russ.)].
20. Gooijer K, Heidsieck G, Harsevoort A, Bout D, Janus G, Franken A. Bleeding assessment in a large cohort of patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):61. doi: 10.1186/s13023-024-03054-8
21. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, Kindmark A, Grigeliuniene G, Åström E, et al. Mutations in *COL1A1* and *COL1A2* and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta – A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176466. doi: 10.1371/journal.pone.0176466
22. Ibrahim S, Strange AP, Aguayo S, Shinawi A, Harith N, Mohamed-Ibrahim N, et al. Phenotypic properties of collagen in dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:9423-9435. doi: 10.2147/IJN.S217420
23. Prado HV, Soares ECB, Carneiro NCR, Vilar IC de O, Abreu LG, Borges-Oliveira AC. Dental anomalies in individuals with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis of prevalence and comparative studies. *J Appl Oral Sci*. 2023;31:e20230040. doi: 10.1590/1678-7757-2023-0040
24. Jain M, Tam A, Shapiro JR, Steiner RD, Smith PA, Bobber MB, et al. Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *Genet Med*. 2019;21(2):275-283. doi: 10.1038/s41436-018-0045-1
25. Yang T, Grafe I, Bae Y, Chen S, Chen Y, Bertin TK, et al. E-selectin ligand 1 regulates bone remodeling by limiting bioactive TGF- β in the bone microenvironment. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(18):7336-7341. doi: 10.1073/pnas.1219748110
26. Mei Y, Jiang Y, Shen L, Meng Z, Zhang Z, Zhang H. Echocardiographic abnormalities and joint hypermobility in Chinese patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):116. doi: 10.1186/s13023-024-03089-x
27. Arponen H, Mäkitie O, Waltimo-Sirén J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric osteogenesis imperfecta patients: A retrospective cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):428. doi: 10.1186/1471-2474-15-428
28. Castelein RM, Hasler C, Helenius I, Ovadia D, Yazici M. Complex spine deformities in young patients with severe osteogenesis imperfecta: Current concepts review. *J Child Orthop*. 2019;13(1):22-32. doi: 10.1302/1863-2548.13.180185
29. Khan SI, Yonko EA, Carter EM, Dyer D, Sandhaus RA, RagGIO CL. Cardiopulmonary status in adults with osteogenesis imperfecta: Intrinsic lung disease may contribute more than scoliosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2020;478(12):2833-2843. doi: 10.1097/CORR.0000000000001400
30. Sanchis-Gimeno JA, Lois-Zlolski S, María González-Ruiz J, Palancar CA, Torres-Tamayo N, García-Martínez D, et al. Association between ribs shape and pulmonary function in patients with osteogenesis imperfecta. *J Adv Res*. 2020;21:177-185. doi: 10.1016/j.jare.2019.10.007
31. Воротников АА, Цымбал АН, Чередник АА, Санеева ГА. Патология опорно-двигательного аппарата при синдроме дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012;(3):96-100. [Vorotnikov AA, Tsybmal AN, Ocherednik AA, Saneeva GA. Musculoskeletal apparatus pathology for syndrome of connective tissue dysplasia. *Medical News of the North Caucasus*. 2012;(3):96-100 (In Russ.)].
32. Валева ДИ, Тюрин АВ. Исследование состояния костной ткани у лиц с несовершенным остеогенезом молодого возраста. *Остеопороз и остеопатии*. 2023;(25):27-28. [Valeeva DI, Tyurin AV. Study of the state of bone tissue in individuals with osteogenesis imperfecta of young age. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023;(25):27-28 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12992

Валева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-3719>
 Хусаинова Р.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>
 Хусаинова Л.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5590-7270>
 Хафизов М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-814X>
 Тюрин А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Эффективность и безопасность длительного приема различных доз колхицина у пациентов с подагрой

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
Contacts: Maxim Eliseev,
elicmax@yandex.ru

Поступила 16.01.2025
Принята 06.03.2025

М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, О.В. Желябина, Я.И. Кузьмина, Е.В. Панина, Е.Л. Насонов

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность различных доз колхицина (0,5 и 1,0 мг/сут.), применяемого для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой при инициации уратснижающей терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 96 пациентов с диагнозом подагры. Пациенты были рандомизированы на три группы: в первой больные получали колхицин по 0,5 мг/сут., во второй — по 1 мг/сут., в третьей он не использовался. Всем назначался фебуксостат по 80 мг/сут. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Сравнивалась частота приступов артрита, их тяжесть, частота нежелательных явлений.

Результаты. Пациенты, не принимавшие колхицин, чаще испытывали приступы артрита в сравнении с получавшими 0,5 мг/сут. ($p=0,03$) и 1 мг/сут. ($p=0,007$). В группах, принимавших колхицин по 0,5 и 1,0 мг/сут., частота приступов не различалась ($p=0,6$), как и число пациентов, не испытывавших приступы артрита — 18 (56%) и 22 (69%) соответственно ($p=0,3$). Приступы артрита не развивались у 9 (28%) пациентов, не принимавших колхицин ($p=0,02$ в сравнении с принимавшими 0,5 мг/сут. и $p=0,001$ в сравнении с теми, кто получал 1 мг/сут.). Прием колхицина по 1 мг/сут. (но не 0,5 мг/сут.) ассоциировался с меньшей интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале во время приступов артрита в сравнении с группой, не получавшей колхицин ($p=0,04$). Частота нежелательных явлений в группах была сопоставимой.

Заключение. Применение колхицина в дозе 0,5 мг/сут. для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой оправдано в связи с отсутствием различий в эффективности в сравнении с большей дозой. Однако назначение колхицина в дозе 1 мг/сут. также имеет хороший профиль безопасности и может использоваться для профилактики приступов артрита.

Ключевые слова: подагра, колхицин, профилактика, приступ артрита

Для цитирования: Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ, Панина ЕВ, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность длительного приема различных доз колхицина у пациентов с подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):197–201.

EFFICACY AND SAFETY OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF VARIOUS DOSES OF COLCHICINE IN PATIENTS WITH GOUT

Maxim S. Eliseev, Maria N. Chikina, Olga V. Zhelyabina, Yanina I. Kuzmina,
Elena V. Panina, Evgeny L. Nasonov

The aim — to compare the efficacy and safety of different doses of colchicine (0.5 mg/day vs 1.0 mg/day) used for the prevention of arthritis attacks in gout patients during the initiation of urate-lowering therapy.

Materials and methods. The study included 96 patients diagnosed with gout. Patients were randomized into three groups: those receiving colchicine 0.5 mg/day, colchicine 1 mg/day, and those without anti-inflammatory therapy. All participants were prescribed febuxostat 80 mg/day. The duration of the observation period was 6 months. The frequency and severity of arthritis attacks, as well as the incidence of adverse events, were compared.

Results. Patients who did not receive colchicine experienced arthritis attacks more frequently compared to those receiving 0.5 mg/day ($p=0.03$) and 1 mg/day ($p=0.007$). In the groups receiving colchicine 0.5 mg/day and 1.0 mg/day, the frequency of attacks did not differ significantly ($p=0.6$), nor did the proportion of patients who did not experience arthritis attacks — 18 (56%) and 22 (69%), respectively ($p=0.3$). Among patients not taking colchicine, 9 (28%) did not develop arthritis attacks ($p=0.02$ compared to those taking 0.5 mg/day and $p=0.001$ for 1 mg/day). The administration of colchicine 1 mg/day (but not 0.5 mg/day) was associated with lower pain intensity on the visual analog scale during arthritis attacks compared to the non-therapy group ($p=0.04$). The frequency of adverse events was comparable across the groups.

Conclusion. The use of colchicine 0.5 mg/day for the prevention of arthritis attacks in gout patients is justified due to the absence of differences in efficacy compared to the higher dose. However, prescribing colchicine 1 mg/day also demonstrates a good safety profile and may be considered for the prevention of arthritis attacks.

Key words: gout, colchicine, prevention, arthritis attack

For citation: Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI, Panina EV, Nasonov EL. Efficacy and safety of long-term administration of various doses of colchicine in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):197–201 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-197-201

Введение

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Заболевание проявляется приступами артрита, тогда как длительная терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты (МК) в крови, способствует растворению кристаллов МУН, что приводит к предотвращению приступов [2].

Однако при назначении любого уратснижающего препарата пациентам с подагрой в первые месяцы терапии частота приступов возрастает [3]. Установлено, что отсутствие профилактических мероприятий в момент старта уратснижающей терапии (УСТ) является независимым предиктором рецидивов артрита [4].

Одним из препаратов, способных эффективно снижать риск приступов артрита при инициации УСТ является колхицин, алкалоидный препарат растительного происхождения [5]. Механизм действия колхицина заключается в способности связываться с молекулой тубулина и ингибировать ее дальнейшую полимеризацию до микротубул, являющихся частью цитоскелетона эукариотических клеток. Колхицин нарушает сборку микротрубочек, влияет на активацию лейкоцитов, перемещение вакуолей и миграцию клеток [6].

С середины 1970-х годов стали накапливаться данные о снижении частоты приступов артрита при длительном приеме препарата [7]. Но хотя факт успешного применения колхицина был неоднократно подтвержден [7–9], не ясно, насколько профилактические действие препарата в отношении приступов подагрического артрита дозозависимо. Так, исследовании Н.Е. Paulus и соавт. [7], показавшем более чем 2,5-кратное снижение частоты приступов артрита у принимавших пробенецид в дозе 500 мг/сут., доза колхицина составляла 1,5 мг/сут.; в исследовании G.C. Borstad и соавт. [8], которые также с успехом применяли колхицин, — 1,2 мг/сут.; у Н. Karimzadeh и соавт. [9] эффективной оказалось доза 1 мг/сут.

Важно, что низкие дозы колхицина, назначаемые для купирования острого приступа артрита при сопоставимой эффективности с высокими, многократно снижают риск развития нежелательных явлений (НЯ) [10]. По данным В.Д. McKenzie и соавт. [11], при 6-месячном применении колхицина по 0,6 мг/сут. совместно с аллопуринолом или фебуксостатом частота НЯ не нарастала параллельно длительности приема низкой дозы при стойком профилактическом эффекте, но не ясно, как отразилось бы на частоте НЯ ее повышение.

В исследованиях по применению колхицина для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) использовалась доза 0,5 мг/сут. [12, 13]. При этом в действующих рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) доза колхицина для профилактики приступов артрита варьируется (0,5–1 мг/сут.) [14], то есть выбор дозы не очевиден.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность разных доз колхицина (0,5 и 1,0 мг/сут.), применяемого для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное, сравнительное, рандомизированное клиническое исследование.

Критерии включения:

1. Пациенты мужского и женского пола 18–75 лет.
2. Диагноз подагры, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)/EULAR 2015 г.
3. Показания к назначению УСТ (как минимум одного препарата):

- ГУ и острые атаки артрита (≥ 2 за последний год);
- хронический артрит;
- тофусы;
- необходимость в УСТ по решению исследователей.

4. Подписанное информированное согласие.

Критерии невключения:

1. Острый приступ подагрического артрита.
2. Наличие хотя бы одного из противопоказаний к применению препаратов исследования (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению).
3. Отказ пациента исключить из пищевого рациона продукты, содержащие фурукумарины.
4. Тяжелое нарушение функции почек: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин.
5. Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2 раза от верхней границы нормы.
6. Наличие любых соматических или психических заболеваний, препятствующих участию в исследовании.
7. Признаки злоупотребления алкоголем и/или психотропными веществами.
8. Наличие в анамнезе любого злокачественного новообразования или лимфопролиферативного заболевания в течение последних 5 лет до включения в исследование.
9. Для пациентов женского пола — беременность, период лактации, планирование беременности или отказ от использования надежных методов контрацепции в течение 6 месяцев от начала исследования.
10. Получение пациентом исследуемых препаратов в течение 1 месяца или пяти периодов полувыведения до момента включения в исследование в зависимости от того, что дольше.

В течение скринингового периода выполнялось клиническое и лабораторное обследование пациентов с последующей рандомизацией и назначением терапии. Контрольные визиты проводились через 2 и 4 недели, 3 и 6 месяцев от начала терапии. Оцениваемые лабораторные параметры: общий анализ крови и мочи, уровень МК, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, глюкозы, щелочной фосфатазы и С-реактивного белка (СРБ). Также проводился расчёт СКФ (СКД-EPI).

Пациенты были распределены в группы методом фиксированной рандомизации:

- в группе 1 больные получали колхицин (Колхицин ЛИРКА) в дозе 0,5 мг/сут. и фебуксостат в дозе 80 мг/сут;
- в группе 2 — колхицин (Колхицин ЛИРКА) 1,0 мг 1 раз в сутки и фебуксостат в дозе 80 мг/сут.;
- в группе 3 — фебуксостат в дозе 80 мг/сут.

На каждом визите врач-исследователь собирал данные на каждого пациента и вносил их в индивидуальную регистрационную карту.

Титрование дозы фебуксостата и оценка переносимости лечения проводились в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению подагры [15].

Наличие артрита регистрировалось либо врачом на визите, либо пациентом с помощью валидированного опросника определения обострения у пациентов с установленной подагрой [16]. Приступ артрита регистрировался в случае наличия трех и более критериев. Определялась выраженность боли по время приступов артрита по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [17].

Результаты

Характеристика пациентов ($n=96$) приведена в таблице 1.

Группы больных были сопоставимы по всем сравниваемым параметрам ($p>0,05$).

Уровень МК сыворотки к концу исследования составлял <360 мкмоль/л у 24 (75%) пациентов, получавших колхицин в дозе 0,5 мг/сут., у 27 (84%) пациентов, принимавших колхицин в дозе 1 мг/сут., и у 26 (81%) пациентов, не использовавших колхицин ($p>0,05$ для всех сравнений).

В группах колхицина 0,5 мг/сут. и 1 мг/сут. статистически значимо меньшее количество пациентов имели приступы артрита за все время наблюдения в сравнении с пациентами, не получавшими колхицин ($p=0,02$ и $p=0,001$ соответственно). Число больных, не имевших приступов артрита за время наблюдения в этих группах составило 18 (56%), 22 (69%) и 9 (28%) соответственно.

По сравнению с группой больных, не получавших колхицин, относительный риск (ОР) развития приступа

артрита при назначении его в дозе 0,5 мг/сут. составил 0,61 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,39–0,95; $p=0,02$), при использовании колхицина в дозе 1,0 мг/сут. – 0,44 (95% ДИ: 0,25–0,76; $p=0,001$). Риск развития артрита у пациентов, получавших колхицин в дозах 0,5 мг/сут. и 1 мг/сут., статистически значимо не различался (ОР=1,40; 95% ДИ: 0,73–2,67; $p=0,3$).

При отсутствии профилактической терапии приступы артрита развивались статистически значимо чаще, чем у больных, принимавших колхицин на протяжении всего периода наблюдения ($p<0,05$; рис. 1).

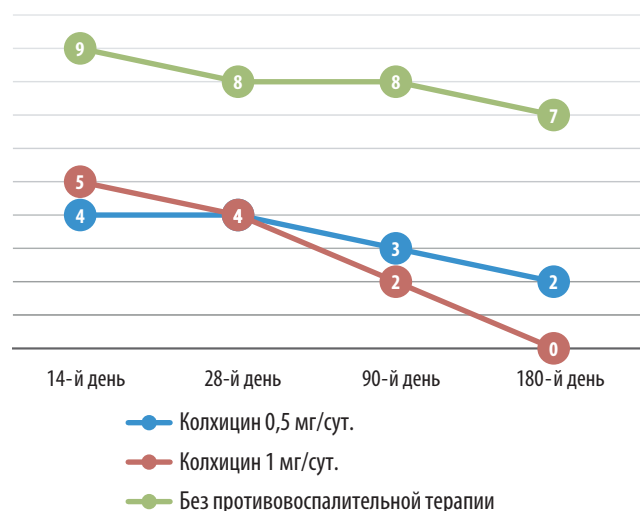


Рис. 1. Количество приступов подагрического артрита

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ($n=96$)

Параметры	Пациенты, получавшие колхицин в дозе 0,5 мг/сут. ($n=32$)	Пациенты, получавшие колхицин в дозе 1 мг/сут. ($n=32$)	Пациенты, не принимавшие колхицин ($n=32$)
Общая характеристика			
Возраст (годы), $M\pm\sigma$	48,6 $\pm$ 9,7	46,6 $\pm$ 13,2	49,8 $\pm$ 10,9
Пол (мужчины/женщины), n (%)	30 (94)/2(6)	31 (97)/1(3)	30 (94)/2(6)
ИМТ (кг/м ²), $M\pm\sigma$	30,9 $\pm$ 4,9	29,2 $\pm$ 5,3	31,5 $\pm$ 5,9
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	20 (63)	13 (40)	16 (50)
Лабораторные данные			
МК (мкмоль/л), $M\pm\sigma$	524,5 $\pm$ 120,8	470,1 $\pm$ 130,9	512,8 $\pm$ 152,7
Креатинин (мкмоль/л), $M\pm\sigma$	92,8 $\pm$ 19,2	87,8 $\pm$ 17,5	93,6 $\pm$ 23,1
АСТ (ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,5 [17,3; 28,3]	19,9 [16,4; 25,3]	19,9 [17,8; 34,3]
АЛТ (ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,2 [18,8; 46,8]	27,4 [19; 38,7]	26,2 [17,7; 34,3]
КФК (ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	98 [78,9; 132,4]	106 [65,3; 148,5]	115,9 [94,9; 176,3]
Глюкоза (ммоль/л), $M\pm\sigma$	5,6 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 1,0	5,9 $\pm$ 0,9
СКФ (мл/мин/1,73 м ²), $M\pm\sigma$	83,5 $\pm$ 19,3	86,8 $\pm$ 18,3	84,2 $\pm$ 20,9
Клинические данные			
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [3; 10]	6,5 [3,5; 11,5]	9,5 [3,5; 13,5]
Наличие подкожных тофусов, n (%)	12 (38)	8 (25)	12 (38)
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет, n (%)	1 (3)	0 (0)	4 (13)
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (28)	11 (34)	11 (34)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	4 (11)	3 (16)	5 (16)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; МК – мочевая кислота; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназы; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Прием колхицина по 1 мг/сут. (но не 0,5 мг/сут.) ассоциировался с меньшей интенсивностью боли по ВАШ при приступах артрита в сравнении с группой без терапии ($p=0,04$). Во время приступов артрита, возникавших у пациентов, принимавших колхицин в дозах 0,5 мг/сут. ($n=10$) и 1 мг/сут. ($n=14$) и не получавших его ($n=23$), интенсивность боли по ВАШ составляла в среднем $51,5 \pm 19,1$, $45,7 \pm 20,7$ и $62,7 \pm 18,7$ мм.

Исходно уровень СРБ сыворотки был сопоставим во всех трех группах ($p>0,05$). У принимавших колхицин в дозах 0,5 мг/сут. и 1 мг/сут. к концу исследования выявлено его снижение ($p<0,05$). В группе, не получавшей колхицин, уровень СРБ остался неизменным (табл. 2).

У 5 пациентов были зарегистрированы НЯ, послужившие причиной отмены терапии. У 3 из них отмечалось более чем 2-кратное повышение уровня трансаминаз (двое получали колхицин в дозе 0,5 мг/сут., один — в дозе 1 мг/сут.). У 1 пациента, получавшего колхицин в дозе 1 мг/сут., отмечалась тошнота и у 1 больного, принимавшего препарат в дозе 0,5 мг/сут., — диарея.

Обсуждение

Настоящая работа является первым рандомизированным исследованием, в котором сравнивалась эффективность различных доз колхицина (0,5 мг/сут. и 1 мг/сут.) при инициации УСТ.

К достоинствам работы следует отнести использование для классификации приступа артрита недавно валидированного опросника A.L. Gaffo и соавт. [16], что минимизировало вероятность ошибки при трактовке клинических симптомов.

Наши пациенты, получавшие терапию колхицином на протяжении 6 мес., статистически значимо реже испытывали приступы артрита, что согласуется с результатами предшествующих исследований. Так, по данным Н.Е. Paulus и соавт. [7], пациенты, длительно получавшие колхицин в дозе 1,5 мг/сут. испытывали приступы артрита в 2,5 раза реже, чем больные, которым он не назначался.

Вероятность отсутствия приступов артрита у пациентов, получавших колхицин в дозе 0,5 мг/сут., составила 56%, в дозе 1 мг/сут. — 69% и была в 4 раза выше, чем у больных, которые его не принимали. Имелись различия и в характеристике приступов: интенсивность боли была больше у пациентов, которым не назначали профилактическое лечение. Это согласуется с данными G.C. Borstad и соавт. [8], которые сравнивали эффективность колхицина (1,2 мг/сут.) и плацебо. В группе колхицина после 6 месяцев терапии реже отмечались острые приступы артрита, чем в группе плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 приступа в месяц соответственно; $p=0,008$), а интенсивность боли по ВАШ во время приступа была меньше (в среднем 3,64 и 5,08 см соответственно; $p=0,018$). По нашим данным, доза 1 мг/сут. обеспечивала более выраженный обезболивающий эффект, чем 0,5 мг/сут. Ранее мы наблюдали меньшую частоту и тяжесть приступов артрита у 92 пациентов, принимавших колхицин по 0,5 мг/сут., в сравнении с 21 пациентом, имевшим противопоказания для проведения профилактической противовоспалительной терапии. В группе колхицина приступы артрита отсутствовали у 54%, а в группе контроля — у 19% пациентов ($p=0,004$). Интенсивность боли по ВАШ также была статистически значимо меньше на фоне лечения колхицином

Таблица 2. Динамика уровня С-реактивного белка, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Время исследования	Колхицин 0,5 мг/сут. ($n=32$)	Колхицин 1 мг/сут. ($n=32$)	Без колхицина ($n=32$)
До начала терапии, мг/л	4,2 [1,4; 14;5]	2,5 [1,3; 6]	3,3 [2,6; 6,6]
Спустя 6 месяцев, мг/л	1,9 [1,15; 6,2]	0,6 [0,4; 2,4]	3,5 [2,3; 5,6]

($p<0,001$) [18], однако пациенты группы сравнения имели большее число поражённых суставов и страдали подагрой дольше, что, как и отсутствие рандомизации, могло отразиться на результатах.

Эффективность сравниваемых нами доз колхицина, применяемых для профилактики приступов артрита, тем не менее, была сопоставимой.

НЯ, ставшие причиной досрочного прекращения терапии, зарегистрированы всего в 5% случаев, что отчасти согласуется с данными ранее опубликованных работ. R.L. Wortmann и соавт. [10] сообщают, что при назначении колхицина по 0,6 мг/сут. диарея возникла у 8,4% пациентов. В нашей работе на развитие диареи на фоне приема колхицина указал всего 1 (2%) пациент из 64. Длительность терапии не влияла на частоту НЯ, у 4 пациентов они развивались в первые 2 недели от начала приема препаратов. Не было выявлено различий в частоте НЯ и при сравнении суточных доз препарата. Важно, что речь идет именно о комбинации двух препаратов — фебуксостата и колхицина, — которая, как было показано в работе Y.J. Oh и соавт. [19], не приводит к нарастанию частоты гепатотоксических реакций в сравнении с монотерапией фебуксостатом. В цитируемой работе, где гепатотоксичность регистрировалась при 3-кратном превышении нормы при исходно нормальном уровне АСТ/АЛТ и 2-кратном увеличении концентрации АСТ/АЛТ относительно исходной при ее изначально повышенном уровне, вероятность соответствия этим критериям лишь немного превышала 10%. При этом с повышенным риском гепатотоксичности было связано существовавшее ранее заболевание печени (отношение шансов — 4,083; 95% ДИ: 1,326–12,577; $p=0,014$). В нашей работе гепатотоксичность послужила причиной прекращения терапии в 2 случаях приёма колхицина (3%). Разница может быть обусловлена тем, что в нашей работе пациенты с исходным повышением содержания АСТ/АЛТ были единичными.

Интересны данные о приеме колхицина, полученные при анализе его длительного применения в дозе 0,5 мг/сут. в рамках исследований, направленных на изучение возможности вторичной профилактики ССЗ [13]. Прием препарата на протяжении 2–4 лет снижал риск ССЗ у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, и в целом многолетний прием был безопасен. Снижение сывороточного уровня СРБ исключительно при назначении колхицина, но не на фоне изолированного приёма фебуксостата, по нашим данным, также может быть важным аргументом в пользу применения препарата для снижения риска ССЗ у пациентов с подагрой.

Выводы

Длительное применение низких доз колхицина следует считать полностью оправданным, при этом доза 0,5 мг/сут. по эффективности (для профилактики приступов

артрита) не уступает таковой для 1 мг/сут. В то же время вероятность развития НЯ при использовании колхицина пациентами с подагрой как в дозе 0,5 мг/сут., так и в дозе 1 мг/сут минимальна.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» № 125020501433-4.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранняя диагностика и лечение подагры — научнообоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374
- Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
- Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-766. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-766 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766
- Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Ten Klooster PM, Voncken HE, van de Laar MAFJ. Prognostic factors associated with early gout flare recurrence in patients initiating urate-lowering therapy during an acute gout flare. *Clin Rheumatol*. 2019;38(8):2233-2239. doi: 10.1007/s10067-019-04566-6
- Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2021;15(2):50-56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-56 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56
- Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445-464. [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an “ancient” medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):445-464 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464
- Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, Klinenberg JR, Bluestone R. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. 1974;17(5):609-614. doi: 10.1002/art.1780170517
- Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2429-2432.
- Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci*. 2006;11:104-107.
- Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32(14):2386-2397. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008
- McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, Schlesinger N, Buchbinder R. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD006190. doi: 10.1002/14651858.CD006190.pub3
- Buckley LF, Libby P. Colchicine's role in cardiovascular disease management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(5):1031-1041. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.319851
- van Broekhoven A, Mohammadnia N, Silvius MJM, Los J, Fiolet ATL, Opstal TSJ, et al. The effect of years-long exposure to low-dose colchicine on renal and liver function and blood creatine kinase levels: Safety insights from the low-dose colchicine 2 (LoDoCo2) trial. *Clin Drug Investig*. 2022;42(11):977-985. doi: 10.1007/s40261-022-01209-8
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315
- Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации. Подагра. М.;2018. [Association of Rheumatologists of Russia. Clinical recommendations. Gout. Moscow;2018 (In Russ.)].
- Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, Singh JA, Rahn EJ, Mudano AS, et al. Brief report: Validation of a definition of flare in patients with established gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):462-467. doi: 10.1002/art.40381
- Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2(7889):1127-1131. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8
- Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). *Современная ревматология*. 2021;15(4):50-55. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):50-55 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55
- Oh YJ, Moon KW. Combined use of febuxostat and colchicine does not increase acute hepatotoxicity in patients with gout: A retrospective study. *J Clin Med*. 2020;9(5):1488. doi: 10.3390/jcm9051488

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

Чикина М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Кузьмина Я.И. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

Панина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

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

Роль физической травмы в развитии фибромиалгии и методы физической и реабилитационной медицины в ее лечении

А.В. Сантимов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
194100, Российская Федерация,
Санкт-Петербург,
Литовская ул., 2

Saint-Petersburg
State Pediatric
Medical University
194100, Russian
Federation, Saint
Petersburg,
Litovskaya str., 2

Контакты: Сантимов
Андрей Вячеславович,
a.santimoff@gmail.com

Contacts:
Andrei Santimov,
a.santimoff@gmail.com

Поступила 01.04.2024

Принята 06.02.2025

В настоящее время проблема посттравматической боли широко обсуждается в отечественных и зарубежных публикациях, однако факту частого формирования после травматического воздействия не просто хронической боли, а такого комплексного и многогранного состояния, как фибромиалгия, пока уделяется мало внимания. На рубеже XX и XXI веков термин «посттравматическая фибромиалгия» часто упоминался в англоязычных публикациях, но в настоящее время он широко не используется. Данные о медикаментозных и психотерапевтических методах лечения фибромиалгии представлены в научных публикациях достаточно широко, тогда как методы физической и реабилитационной медицины в лечении фибромиалгии обсуждаются явно недостаточно. В кратком описательном обзоре мы попытаемся разобраться, правомочно ли понятие «посттравматическая фибромиалгия», и представим современные данные об эффективности и безопасности методов физической и реабилитационной медицины в лечении фибромиалгии.

Ключевые слова: фибромиалгия, посттравматическая боль, медицинская реабилитация

Для цитирования: Сантимов АВ. Роль физической травмы в развитии фибромиалгии и методы физической и реабилитационной медицины в ее лечении. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):202–211.

THE ROLE OF PHYSICAL TRAUMA IN THE DEVELOPMENT OF FIBROMYALGIA AND METHODS OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE IN ITS TREATMENT

Andrei V. Santimov

Currently, the problem of posttraumatic pain is widely discussed in domestic and foreign publications, however, the fact of frequent formation after traumatic exposure of not just chronic pain, but such a complex and multifaceted condition as fibromyalgia is currently little discussed. At the turn of the 20th and 21st centuries, the term “post-traumatic fibromyalgia” was often mentioned in English-language publications, and is currently not widely used in modern literature. Data on medicinal and psychotherapeutic methods of treating fibromyalgia are widely presented in scientific publications, whereas methods of physical and rehabilitation medicine in the treatment of fibromyalgia are clearly not given enough attention. In a brief descriptive review, we will try to figure out whether the concept of “posttraumatic fibromyalgia” is legitimate and present up-to-date data on the effectiveness and safety of physical and rehabilitation medicine methods in the treatment of fibromyalgia.

Key words: fibromyalgia, posttraumatic pain, medical rehabilitation

For citation: Santimov AV. The role of physical trauma in the development of fibromyalgia and methods of physical and rehabilitation medicine in its treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):202–211 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-202-211

В настоящее время проблема посттравматической боли широко обсуждается в отечественной и зарубежной печати: в частности в журнале «Научно-практическая ревматология» в предыдущие 2 года были опубликованы 2 обзорные статьи, подробно освещающие факторы риска возникновения хронической посттравматической боли и механизмы ее формирования, включая развитие дегенеративных изменений, хронического воспаления, патологию мышечной и нервной систем, нейропластические нарушения, центральную сенситизацию, катастрофизацию, тревогу и депрессию, а также генетические факторы [1, 2].

Однако факту частого формирования после травматического воздействия не просто хронической боли, а такого комплексного и многогранного состояния, как фибромиалгия (ФМ), пока уделяется мало внимания. Так, в статье А.Е. Каратеева и соавт. [1] ФМ обсуждается только в контексте посттравматического стрессового расстройства,

а в публикации А.А. Черниковой и соавт. [2] ФМ не упоминается вовсе. Термин «посттравматическая фибромиалгия» (ПТФМ) часто встречался в англоязычных публикациях в 1990–2000-е годы, но в настоящее время широко не используется. Данные о медикаментозных и психотерапевтических методах лечения ФМ представлены в современной литературе, в том числе русскоязычной [3], достаточно широко, тогда как методам физической и реабилитационной медицины (ФРМ) в лечении ФМ уделяется явно недостаточное внимание как в отечественных научных публикациях [4], так и в реальной клинической практике [5]. В обзорной статье А.Е. Каратеева и соавт. [6], посвященной применению методов ФРМ в комплексном лечении ревматических заболеваний, приводятся данные об эффективности и безопасности криотерапии, чрескожной электронейростимуляции, эрготерапии и лечебной физкультуры (ЛФК) при ФМ, однако за последующие 5 лет

опубликованы результаты более 100 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и более 50 мета-анализов РКИ, посвященных применению различных методов ФРМ в лечении ФМ. В настоящем обзоре обобщена имеющаяся информация о роли физической травмы в развитии ФМ и представлены современные данные об эффективности и безопасности методов ФРМ, особенно актуальных в ее лечении.

Современная концепция фибромиалгии

ФМ — один из наиболее распространенных вариантов хронической скелетно-мышечной боли, но, хотя боль и является ее основным отличительным признаком, ФМ характеризуется сложной симптоматикой, которая также включает усталость, нарушения сна и различные функциональные соматические симптомы [7]. Распространенность ФМ во всем мире колеблется от 0,4 до 9,3%, составляя в среднем 2,7% [8]. В настоящее время для диагностики ФМ используются критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов в 2016 г. [9]. В Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) ФМ относится к классу XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» и кодируется как M 79.7. В МКБ-11 ФМ также классифицируется как самостоятельное заболевание, входящее в рубрику «Первичная хроническая боль», что может вызвать сомнения в существовании «вторичной» ФМ. Однако действующие диагностические критерии 2016 г. прямо подчеркивают, что диагноз ФМ не исключает наличия других клинически значимых заболеваний, [9] а понятие «вторичная ФМ» используется в современной зарубежной литературе достаточно широко, преимущественно в контексте «вторичности» к другим ревматическим заболеваниям [10–12]. Распространенность ФМ при системной красной волчанке, по данным разных авторов, варьирует от 5 до 65% [13–15]; при первичном синдроме Шегрена — от 12 до 31% [16–18]; при болезни Бехчета — от 3,3 до 29,2% [18–20]; при системном склерозе — от 6,6 до 30,3% [20, 21]; при псориазе и псориатическом артрите — от 8 до 51,7% [22–24]; при анкилозирующем спондилите — от 12,6 до 35,7% [11, 18, 25]; при остеоартрите — от 10,1 до 38,7% [13, 18, 24], при ревматоидном артрите — от 12 до 48% [23, 26, 27]. Столь значительная распространенность ФМ у пациентов с ревматическими заболеваниями значительно повышает вероятность того, что она носит именно вторичный характер, а не просто является коморбидным состоянием [11, 12, 28]. Этиология ФМ все еще окончательно не определена; в литературе широко обсуждаются такие возможные триггеры ФМ, как различные инфекции, эмоциональный стресс и физическая травма [7].

Роль физической травмы в развитии фибромиалгии

Связь между травматическими повреждениями и формированием хронической боли известна с первой половины прошлого века, в том числе из биографий знаменитых людей. Например, великая мексиканская художница Фрида Кало, получив множественные травмы в серьезной аварии в возрасте 18 лет, до конца жизни страдала от постоянной распространенной боли и тяжелой усталости. Она впервые занялась живописью именно после тра-

гедии и описывала свои собственные картины как «самое откровенное выражение себя». Постоянная тоска и боль наиболее драматично отражены в ее знаменитой картине «Сломанная колонна» и других автопортретах. M. Martínez-Lavín и соавт. [29] предположили, что Фрида Кало страдала ПТФМ. Безусловно, ни подтвердить, ни опровергнуть данную гипотезу не представляется возможным, однако, несомненно, что автопортреты Фриды Кало очень наглядно передают «портрет» пациента, страдающего ФМ.

Впервые понятие ПТФМ в научной литературе использовал T.J. Romano [30] в публикации, посвященной анализу 14 клинических наблюдений 3 мужчин и 11 женщин с классическими проявлениями ФМ, появившимися сразу после травматического воздействия.

F. Wolfe, первый автор всех диагностических критериев ФМ, предложенных Американской коллегией ревматологов с 1990 г. по настоящее время [9, 13, 31, 32], в 1994 г. опубликовал описание развившейся после производственной травмы у ранее здоровой женщины 37 лет тяжелой ФМ, о которой очень эмоционально рассказывала сама пациентка, и впервые четко обозначил характерные признаки ПТФМ, включающие дебют заболевания после травмы, ступенчатое распространение боли за пределы области повреждения, наличие головной боли, желудочно-кишечных симптомов, парестезий, нарушений сна, аллодинии и гиперестезии, снижение болевого порога в большей степени в местах первоначального возникновения боли, усиление боли при физической активности и низкую эффективность традиционных методов лечения [33].

G.W. Waylonis и соавт. [34] опубликовали результаты долгосрочного наблюдения 176 пациентов с установленным диагнозом ПТФМ: 60,7% из них отметили появление симптомов ФМ после дорожно-транспортного происшествия (ДТП), 12,5% — после производственной травмы, 7,1% — после хирургического вмешательства, 5,4% — после травмы, связанной со спортом, 1,8% — после физического насилия, 12,5% — после других различных травматических событий. 59% участников исследования проводилось лечение с использованием методов ФРМ в течение первых 2 лет после появления симптомов (у 82% из них — с положительным эффектом), тогда как в течение последнего года наблюдения методы ФРМ применялись только у 18% пациентов (у 60% из них — с положительным эффектом), 54% пациентов продолжали принимать безрецептурные анальгетики, 20% — рецептурные анальгетики, 11% — наркотические анальгетики, 20% — миорелаксанты, а 39% пациентов принимали трициклические антидепрессанты. Как минимум у 85% участников исследования 10 лет спустя по-прежнему наблюдались клинические признаки ФМ.

D.C. Turk и соавт. [35] опубликовали результаты сравнения 46 пациентов с ПТФМ (у 19 из них симптомы ФМ появились после производственных травм, у 18 — после ДТП, у 9 — после прочих травм) и 46 сопоставимых по возрасту, полу и длительности боли пациентов с идиопатической ФМ. При ПТФМ отмечался значительно более высокий уровень боли, нетрудоспособности, дезадаптации, аффективных расстройств, а также более низкий уровень активности по сравнению с идиопатической ФМ. Кроме того, оценка проводившегося лечения показала, что при ПТФМ опиоидные анальгетики назначались более чем в 5 раз чаще, блокады нервов — в 4 раза

чаще, а чрескожная электронейростимуляция — почти в 2,5 раза чаще, чем при идиопатической ФМ.

D. Buskila и соавт. [36] сравнивали частоту развития ФМ у 102 ранее здоровых пациентов с травмами шеи и у 59 пациентов с переломами нижних конечностей. После травм нижних конечностей частота ПТФМ практически не отличалась от распространенности ФМ в общей популяции и составляла 1,7%, после травмы шеи ПТФМ возникала в 13 раз чаще (в 21,6% случаев). Почти все симптомы были более частыми и более тяжелыми в группе пациентов с травмой шеи.

В начале 2000 г. К.Р. White и соавт. [37] впервые представили обзор исследований роли травм в развитии ФМ. Наиболее убедительные доказательства, подтверждающие связь между травмой и ФМ, были представлены D. Buskila и соавт. [36].

L. Neumann и соавт. [38] опубликовали результаты трехлетнего проспективного наблюдения за 78 (77%) из 102 пациентов с травмами шеи, наблюдавшихся ранее D. Buskila и соавт. [36]. Среди них было 20 из 22 пациентов с ПТФМ, и у 12 (60%) из 20 симптомы ФМ сохранялись через 3 года. Они были выявлены у всех 11 женщин из этой группы, но только 1 из 9 мужчин соответствовал диагностическим критериям ФМ. Показатели качества жизни у большинства пациентов улучшились, выраженность болезненности снизилась, и все пациенты оставались трудоустроенными. Лишь у 1 из 58 пациентов, не имевших ФМ на момент включения в исходное исследование, за время дальнейшего трехлетнего наблюдения развилась ФМ, причем у этого 64-летнего мужчины на момент включения в первоначальное исследование уже наблюдались нарушения сна, головная боль, когнитивные нарушения, значительный уровень боли (5 из 10 по числовой рейтинговой шкале), и число болезненных точек составляло 6 из 18, что, согласно действовавшим на тот момент критериям [31], было недостаточно для подтверждения диагноза ФМ, но с высокой долей вероятности можно предположить, что он тогда уже страдал ФМ. Поэтому можно считать, что за 3 года наблюдения ФМ не развилась ни у одного пациента.

A.W. Al-Allaf и соавт. [39] сообщали о факте значительной физической травмы в течение полугода до развития ФМ у 53 (39%) из 136 пациентов и у 36 (24%) из 152 здоровых людей контрольной группы, что позволило авторам предположить, что физическая травма статистически значимо ассоциирована с развитием ФМ.

В исследовании R.M. Bennett и соавт. [40] 16,1% из 2596 пациентов с ФМ в ответ на вопрос о потенциальных триггерах развития заболевания назвали физические травмы, связанные с ДТП, и еще 17,1% пациентов — другие физические повреждения.

F. Wolfe и соавт. [41] в обзоре исследований, изучавших ассоциацию травм и ФМ, приходят к выводу о том, что единственные данные, которые однозначно подтверждают идею о том, что травматическое повреждение вызывает ФМ — это отдельные клинические случаи, серии случаев и исследования, которые основаны на воспоминаниях пациентов, то есть исследования, как утверждают авторы, очень низкого качества, которые не являются научными доказательствами. Ряд исследователей в своих комментариях к данной публикации призвали F. Wolfe и соавт. не быть столь категоричными, ссылаясь на то, что отсутствие качественных данных в пользу концепции травмы как патогенетического фактора при ФМ не означает,

что таковой причинно-следственной связи не существует, а скорее, что соответствующие исследования просто не проводились, а также отметили, что обзор F. Wolfe и соавт. не был систематическим [42, 43]. Однако, по-видимому, научный авторитет F. Wolfe в вопросах ФМ был столь высок, что никаких оригинальных исследований ПТФМ с 2015 г. по настоящее время не проводилось.

Первый (и на сегодняшний день единственный) систематический обзор исследований, изучающих роль физических и психологических травматических событий в развитии ФМ, опубликован Y. Yavne и соавт. [44]. Хотя многие из 20 включенных в него исследований роли травмы в развитии распространенной боли и ФМ были действительно низкого качества и носили ретроспективный характер, авторы отмечают, что, по-видимому, большинство из них демонстрируют сходные результаты, которые при анализе в целом являются убедительным аргументом в пользу наличия причинно-следственной связи между физической травмой и ФМ, а в рамках РКИ эта область медицины все равно никогда не будет изучена по очевидным причинам. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на проспективной оценке развития ФМ после воздействия таких триггеров, как физические и эмоциональные травмы, с включением адекватных контрольных групп, таких как пациенты с различными ревматическими заболеваниями, а также на изучении потенциальных факторов, затрудняющих успешное лечение ФМ, таких как коморбидные нарушения психического здоровья.

Большой интерес представляет изучение особенностей подхода к терапии ПТФМ. У таких пациентов меньшее значение могут иметь психофармакотерапия и психотерапия, тогда как более перспективным представляется применение различных методов ФРМ, которые широко и успешно используются в лечении физической травмы.

Лечебная физкультура в лечении фибромиалгии

J.J. Wang и соавт. [45] недавно опубликовали метаанализ 11 РКИ, включавших 530 пациентов с ФМ ($n=530$), у которых оценивалась эффективность упражнений с отягощением в лечении ФМ в сравнении с другими видами ЛФК или с их отсутствием. По сравнению с отсутствием ЛФК упражнения с отягощениями значительно снизили общий счет по опроснику влияния ФМ, оценку боли, болезненные ощущения и депрессию и улучшили физическое функционирование. По сравнению с упражнениями на гибкость упражнения с отягощениями более значительно снизили общий счет по опроснику влияния ФМ. Упражнения с отягощениями и аэробные упражнения оказали сходное влияние на выраженность боли, число болезненных точек и физическое функционирование.

В метаанализе 14 РКИ ($n=762$) было показано, что водные упражнения в сравнении как с наземными видами ЛФК, так и с их отсутствием могут оказать некоторое положительное влияние на клинические симптомы, физическое функционирование и качество жизни пациентов с ФМ [46]. Метаанализ 15 РКИ ($n=936$) продемонстрировал значительную эффективность традиционной китайской гимнастики в уменьшении боли, улучшении качества сна, а также в облегчении симптомов тревоги и депрессии у пациентов с ФМ [47].

В метаанализе E. Saleh и соавт. [48] было включено 10 РКИ ($n=601$), в которых изучалось применение ЛФК

при ФМ в домашних условиях, причем в 3 из них в группе сравнения включались пациенты с ФМ, не применявшие ЛФК, а в 7 — больные, занимавшиеся ЛФК в специализированных центрах. ЛФК в домашних условиях значительно уменьшала боль и депрессию, а также повышала качество жизни пациентов с ФМ по сравнению с полным отсутствием физических упражнений. Однако ЛФК в специализированных центрах оказалась более эффективна в уменьшении боли и повышении качества жизни, чем ЛФК в домашних условиях, которая, однако, может быть полезна для поддержания уровня активности у пациентов с ФМ между курсами ЛФК в специализированных центрах.

По данным M.L.L. Albuquerque и соавт. [49], выполнивших метаанализ 16 РКИ, лучшие результаты в лечении ФМ были получены при использовании комбинации ЛФК и аэробных упражнений. Для оптимального уменьшения боли авторы рекомендуют применять программы упражнений продолжительностью от 13 до 24 недель, а каждое отдельное занятие должно продолжаться от 30 до 60 минут. Кроме того, интенсивность упражнений всегда следует повышать постепенно.

Кинезиотейпирование. Остеопатия. Мануальная терапия

Кинезиотейпирование (КТП) — одно из направлений ФРМ, поддерживающее тонус мышц, улучшающее их сократимость, снижающее усталость, облегчающее боль, активирующее эндогенную анальгетическую систему. S. Torpak Celanau и соавт. [50] у 36 пациентов с ФМ в РКИ сравнивали результаты ЛФК в сочетании с КТП и без КТП. ЛФК с КТП обеспечивала более эффективное уменьшение боли и усталости, а также улучшение некоторых параметров связанного с состоянием здоровья качества жизни, чем ЛФК без КТП. После лечения в обеих группах отмечалось уменьшение боли и депрессии, повышение качества жизни и качества сна.

Краниосакральная терапия (КСТ) является часто применяемым остеопатическим методом лечения болей в спине, шее, головной боли и мигрени и состоит из неинвазивных фасциальных пальпаторных техник, применяемых между черепом и крестцом. Помимо высвобождения миофасциальных структур, КСТ призвана нормализовать активность симпатических нервов, часто повышенную у пациентов с хронической болью, путем изменения ритмов краниосакральной системы. H. Haller и соавт. [51] впервые выполнили метаанализ 10 РКИ КСТ у пациентов с хронической болью ($n=681$), в том числе 2 РКИ включавших исключительно пациентов с ФМ ($n=213$). КСТ более эффективно воздействовала на интенсивность боли и дезадаптацию по сравнению как с обычным лечением, так и с активной мануальной терапией, а также с мануальной и немануальной имитацией терапии. Через 6 месяцев пациенты, получавшие КСТ, продемонстрировали лучшую динамику боли и дезадаптации по сравнению с имитацией терапии. Все вторичные исходы у пациентов, получавших КСТ, были значительно лучше, чем в других группах, за исключением шестимесячной динамики ментального качества жизни, которая существенно не отличалась от соответствующего показателя в группе плацебо. В 5 из 10 РКИ были представлены данные о безопасности КСТ, серьезных нежелательных явлений (НЯ)

не наблюдалось, незначительные НЯ были равномерно распределены между группами.

Миофасциальный релиз (МФР) — это мануальная техника, которая включает применение длительного давления для мобилизации миофасциального комплекса либо непосредственно над определенной областью, либо косвенно (вдали от нее). В прямом МФР применяется давление в несколько килограммов, оказываемое сверх сопротивления ткани в течение 90–120 с. При непрямом МФР используются меньшее давление и большая его продолжительность. Также существуют методы самостоятельного МФР, выполняемого самим пациентом с использованием дополнительных устройств, таких как поролоновые валики и массажеры, помогающие уменьшить боль и улучшить подвижность. R.A. Ughreja и соавт. [52] опубликовали метаанализ 6 РКИ, изучавших влияние МФР на боль, сон и качество жизни, в сравнении с фиктивным лечением или отсутствием лечения у пациентов с ФМ ($n=279$). Метаанализ показал значительное положительное влияние МФР на боль непосредственно после лечения и умеренный эффект через 6 месяцев после лечения. Кроме того, были получены умеренные доказательства эффективности как проводимого терапевтом, так и самостоятельного МФР в улучшении показателей сна и качества жизни у пациентов с ФМ.

Бальнеотерапия. Гидротерапия. Пелоидотерапия

Бальнеотерапия — терапевтическая стратегия, подразумевающая погружение пациента в минеральные или термальные воды из природных источников. Бальнеотерапию не следует путать с купанием в водопроводной воде (гидротерапия). В РКИ, проведенном A. Fioravanti и соавт. [53], у пациентов с ФМ ($n=100$) была продемонстрирована большая эффективность ванн с высокоминерализованной сульфатной водой Ветриоло в сравнении с обычной водопроводной водой с точки зрения как краткосрочного, так и долгосрочного уменьшения интенсивности и распространенности боли, а также уменьшения общего влияния ФМ на пациентов. О НЯ сообщили 10 пациентов в основной и 22 пациента в контрольной группе.

В РКИ у 50 пациентов с ФМ отмечалась большая эффективность ванн с минеральной лечебной водой из Ас-Бургаса (Оренсе, Испания) в сочетании с медикаментозным лечением в сравнении с изолированным медикаментозным лечением [54].

В РКИ, включавшем 50 больных ФМ, наблюдалось сопоставимое уменьшение боли и негативного влияния ФМ на пациентов при использовании гидротерапии (погружение всего тела в бассейн с водопроводной водой при температуре 38–39 °C) и последующей пелоидотерапии (30-минутное наложение грязевых аппликаций на область спины при температуре 45 °C) как в режиме 5 раз в неделю в течение 2 недель, так и в режиме 2 раза в неделю в течение 5 недель [55].

C. Maindet и соавт. [56] опубликовали результаты РКИ санаторно-курортного лечения пациентов с ФМ ($n=220$), в ходе которого применялась 3-недельная программа, включавшая гидромассажные ванны, аппликации из гидроминеральных грязей, струйный душ для тела с регулировкой интенсивности струй, водный массаж и групповые занятия в бассейне с минеральной водой.

В основной группе наблюдалось значительное уменьшение боли, усталости и тяжести симптомов, но не улучшение общего качества жизни, сна или физической активности. Ни одно из 33 серьезных НЯ, о которых сообщили 25 пациентов, не было напрямую связано с лечением.

Криотерапия

Криотерапия (КРТ) представляет собой применение холода в качестве терапевтического средства для облегчения боли. Она широко используется при спортивных травмах, воспалительных заболеваниях суставов и околоуставных мягких тканей. Холодовые компрессы получили широкое распространение для лечения скелетно-мышечной боли, несмотря на умеренные данные, подтверждающие их эффективность. КРТ всего тела представляет собой воздействие чрезвычайно холодного сухого воздуха в камере или кабине в течение короткого периода времени (от 2 до 5 минут). КРТ всего тела уменьшает воспаление и обеспечивает обезболивание посредством нейрорефлекторных процессов за счет снижения температуры кожи. Ее эффективность при ФМ изучалась в 2 РКИ ($n=60$ и $n=24$), показавших уменьшение боли и последствий влияния ФМ на пациентов, а также улучшение качества их жизни под воздействием данного вида лечения [57, 58].

Озонотерапия

Озонотерапия — группа лечебных методов с использованием газа озона, в последние годы находящая все более широкое применение в клинической практике. В РКИ Н. Sucioglu и соавт. [59] пациенты с ФМ ($n=54$) получали озонотерапию по два сеанса в неделю — в общей сложности 10 сеансов. В группе озонотерапии наблюдалось значительное уменьшение усталости и повышение качества сна по сравнению с группой плацебо. После лечения в обеих группах наблюдалось увеличение общего счета по опроснику влияния ФМ на пациентов, и существенных различий между группами выявлено не было.

Гипербарическая оксигенация

Гипербарическая оксигенация (ГБО) — это неинвазивный метод лечения, который представляет собой периодическое вдыхание 100%-го кислорода в барокамере. ГБО может повышать парциальное давление кислорода в альвеолах, что приводит к увеличению содержания растворенного кислорода в плазме, которая за счет этого лучше насыщает кислородом ишемизированные ткани. ГБО продемонстрировала выраженный противовоспалительный потенциал за счет подавления активации глиальных клеток и снижения уровня медиаторов воспаления, что позволяет облегчить симптомы при различных хронических болевых состояниях. Метаанализ 9 РКИ ($n=288$) показал, что ГБО при ФМ может более эффективно облегчать боль по сравнению с контролем, а также уменьшать количество болезненных точек, утомляемость и нарушение сна, улучшая общее состояние пациента. НЯ имели место у 44 (23,8%) из 185 пациентов. Двенадцать (6,5%) пациентов отказались от лечения из-за НЯ. Серьезных НЯ не наблюдалось. Более низкое давление (менее 2 абсолютных атмосферных значений) может быть эффективным в уменьшении числа связанных с ГБО нежелательных явлений при ФМ [60].

Низкоинтенсивная лазеротерапия/светодиодная терапия

Низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) — это активно развивающаяся неинвазивная методика, обладающая определенной эффективностью в облегчении скелетно-мышечной или невропатической боли и улучшении качества жизни пациентов. Считается, что механизм ее действия включает фотохимические реакции, которые изменяют проницаемость клеточных мембран, стимулируют накопление матричной рибонуклеиновой кислоты и приводят к пролиферации клеток. Свет, испускаемый во время НИЛТ, реагирует с цитохром-С-оксидазой, увеличивает выработку аденозинтрифосфата и снижает уровень активных форм кислорода, способствуя уменьшению воспаления и гибели клеток. В метаанализе 9 РКИ у пациентов с ФМ ($n=325$) сравнивались результаты НИЛТ и плацебо в сочетании с ЛФК или без нее. Пациенты, получавшие НИЛТ, показали значительно большее уменьшение боли, количества болезненных точек, усталости, скованности, депрессии и тревоги, чем больные, которым проводилась плацебо-НИЛТ. ЛФК в сочетании с НИЛТ обеспечивала большее уменьшение боли, количества болезненных точек и усталости, чем изолированная ЛФК [61].

Фотобиомодуляционная терапия с применением НИЛТ и/или светодиодной терапии может использоваться как отдельно, так и в сочетании со статическим магнитным полем для усиления обезболивания. В РКИ у пациентов с ФМ ($n=90$) фотобиомодуляционная терапия в сочетании со статическим магнитным полем обеспечивала статистически значимо большее снижение интенсивности и распространенности боли по сравнению с плацебо как в конце курса лечения, так и при последующей оценке через месяц спустя. Пациенты не сообщали о каких-либо НЯ [62].

Магнитотерапия

Монополярная диэлектрическая радиочастотная терапия (МДРТ) — это неинвазивный метод лечения боли, основанный на локальном применении электромагнитных сигналов. В РКИ у пациентов с ФМ ($n=66$) МДРТ более эффективно, чем фиктивное лечение или стандартная терапия, обеспечивала кратковременное облегчение боли и повышение физического благополучия пациентов с ФМ, однако показатели тревоги и депрессии между группами не различались [63].

В пилотном РКИ анализировалось влияние местного применения низкочастотного электромагнитного поля в качестве дополнительной терапии при лечении шейно-лицевой боли в течение 12 месяцев у пациентов с ФМ ($n=17$) и было показано, что в основной группе при ежемесячной оценке наблюдалось статистически значимое уменьшение лицевой/шейной боли в каждый момент времени по сравнению как с предыдущей оценкой, так и с плацебо [64].

Транскраниальная нейромодуляция

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — разработанный в последние десятилетия подход к неинвазивной стимуляции мозга, который может регулировать активность коры головного мозга, тем самым модулируя функции и ощущения человеческого тела. Метаанализ

14 РКИ ($n=433$) показал, что в сравнении с фиктивной терапией ТМС более эффективно облегчала боль и улучшала качество жизни пациентов с ФМ, однако не уменьшала усталость, тревожность, депрессию или другие симптомы. Низкочастотная ТМС в области левой дорсолатеральной префронтальной коры, по-видимому, является оптимальным протоколом для лечения ФМ [65].

Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПТ) — это неинвазивная методика, которая влияет на мозговую активность путем изменения возбудимости мембраны нейронов, модулируя структурные и функциональные связи между различными областями мозга. При ФМ наиболее распространенной мишенью ТСПТ являются первичная моторная кора и левая дорсолатеральная префронтальная кора. Результаты применения ТСПТ при ФМ оценивались в метаанализе 20 РКИ ($n=433$). В этих работах параметры стимуляции в основном составляли 2 мА в течение 20 минут, только в одном исследовании использовали 1 мА в течение 20 минут и еще в одном — 2 мА в течение 30 минут; частота процедур варьировала от 1 до 5 раз в неделю. Авторы пришли к выводу, что ТСПТ — это безопасное вмешательство, которое уменьшает интенсивность боли, депрессию и влияние ФМ на пациентов [66].

Биологическая обратная связь

Электроэнцефалографическая биологическая обратная связь (БОС) — метод, воздействующий на уровень центральной нервной системы, обучающий пациентов саморегуляции ритмов головного мозга. Поскольку патофизиологические механизмы развития ФМ включают центральную сенситизацию и нарушение регуляции системы «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», БОС может быть одним из вариантов лечения ФМ. При изучении влияния БОС на интенсивность боли, качество сна и когнитивные функции у пациентов с ФМ ($n=80$) было показано, что 8-недельный курс нейрофидбэк-тренировки сенсомоторного ритма и α -ритма головного мозга в сравнении с группой телефонной поддержки значительно уменьшил выраженность боли, улучшил показатели сна и устойчивость внимания [67].

Чрескожная электронейростимуляция

Чрескожная электрическая стимуляция нервов (ЧЭСН) — один из наиболее часто используемых электрофизиологических методов для лечения ФМ. По данным метаанализа 12 РКИ у пациентов с ФМ ($n=944$) ЧЭСН уменьшала боль и дезадаптацию, повышая качество жизни в сравнении как с фиктивным вмешательством, так и без него. Однако ЧЭСН не превосходила по эффективности ЛФК [68].

«Сухая» иглотерапия и акупунктура

«Сухое» иглоукалывание — это терапевтическая процедура, которая заключается во введении иглы без какого-либо фармакологического вещества в миофасциальную триггерную точку для ее инактивации и уменьшения боли. С другой стороны, акупунктура является методом альтернативной и комплементарной медицины, который в Китае используется для лечения различных состояний, включая

хроническую боль, на протяжении более трех тысячелетий. Оба метода могут основывать свой обезболивающий эффект на регуляции нейромедиаторов и гормонов в центральной нервной системе путем стимуляции нервных волокон (например, δ -афференции) и активации каскада модулирующих боль эндорфинов, серотонина и норадреналина, что способствует обезболиванию. Результаты «сухого» иглоукалывания и акупунктуры у пациентов с ФМ оценивались в метаанализе 15 РКИ ($n=1033$). В целом по сравнению с контролем эти методы обеспечивали лучшую динамику боли, тревоги, депрессии, усталости, скованности, качества сна и качества жизни. Однако «сухое» иглоукалывание и акупунктура не сравнивались между собой ни в одном исследовании, и эффективность их применения не изучалась в долгосрочной перспективе [69].

Влажная баночная терапия

Эффективность влажной баночной терапии, применявшейся в качестве дополнительного метода лечения, изучалась в РКИ у 120 пациентов с ФМ. Каждый участник основной группы получал 3 сеанса влажной баночной терапии один раз в месяц в дополнение к своему текущему лечению, в то время как контрольная группа получала только обычное медикаментозное лечение. В основной группе боль и влияние ФМ на пациентов значительно снизились, в то время как показатели качества жизни значительно увеличились по сравнению с контрольной группой [70].

Танцевальная терапия

Танец можно рассматривать как подходящую терапию для улучшения связанного со здоровьем качества жизни, снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, увеличения мотивации к занятиям спортом в отдельных группах населения. В частности, танец может улучшить качество жизни, уменьшить выраженность боли и депрессии у пациентов с ФМ. Эти улучшения могут быть связаны с тем, что танец требует не только активных движений, но и ритмической координации движений, выражения эмоций, когнитивных потребностей, социального взаимодействия и творчества. По данным метаанализа 15 РКИ, танцевальная терапия значительно уменьшила боль, воздействие ФМ на больного и повысила качество жизни пациентов с ФМ. Эффективность танцевальной терапии повышается при добавлении творческого компонента, приводя к более значительному уменьшению боли и последствий заболевания и улучшению качества жизни. Однако к полученным результатам следует относиться с осторожностью из-за большой неоднородности и небольшого количества исследований танцевальной терапии при ФМ [71].

Музыкальная терапия

Музыкальная терапия (МТ) определяется как использование музыки или музыкальных элементов (звуков, ритмов, мелодий и аккордов) для установления и поощрения общения, обучения, мобилизации личного энтузиазма и самовыражения, для удовлетворения физиологических, эмоциональных, психологических, социальных и когнитивных потребностей пациента. В настоящее время считается, что МТ должна быть чем-то большим, чем просто пассивным прослушиванием музыки, а скорее, активным

упражнением, позволяющим пациентам непосредственно участвовать в пении, исполнении музыкальных произведений и т. д. В идеале в МТ следует использовать сочетание двух форм (комплексное использование пассивной и активной МТ). Метаанализ 6 РКИ показал, что пациенты с ФМ, получавшие МТ, имели менее выраженную боль по визуально-аналоговой шкале в четырех исследованиях и меньшую депрессию по шкале Бека в двух исследованиях. Авторы приходят к выводу о том, что МТ превосходит немusicalную терапию в лечении боли, депрессии и улучшении качества жизни пациентов с ФМ, однако из-за низкого количества и качества включенных работ необходимы дальнейшие исследования для подтверждения благотворного воздействия МТ [72].

Природные сенсорные стимулы

Термин «природные сенсорные стимулы» относится к сенсорной информации, получаемой от биотических (живых организмов) и абиотических (неживых компонентов окружающей среды) агентов. К живым агентам относятся растения и животные, неживыми компонентами экосистемы являются физические и химические факторы, такие как компоненты почвы, вода и солнечный свет. Влияние природных сенсорных стимулов на механизмы боли у пациенток с ФМ ($n=42$) изучалось в РКИ, в котором больные в течение 30 минут взаимодействовали либо с различными видами растений (включая цветы), органическими компонентами почвы и камнями, либо с их синтетическими имитациями (взаимодействие заключалось в пересадке живых или искусственных растений из одного цветочного горшка в другой). До и после вмешательства оценивались интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале, болевой порог при воздействии холода и при механическом воздействии. В основной группе наблюдались более значимое снижение интенсивности боли и более высокий болевой порог [73].

Занятия с участием животных редко используются для лечения ФМ, хотя было доказано, что они чрезвычайно полезны для пациентов, страдающих от различных хронических заболеваний, в том числе многочисленные исследования показали положительное влияние взаимодействия человека и животного на боль, депрессию и тревогу. Влияние канистерапии (занятий с участием собак) изучалось в РКИ у 221 больного ФМ. Пациенты были случайным образом распределены либо в основную (20-минутный сеанс с сертифицированной терапевтической собакой и дрессировщиком), либо в контрольную группу (20-минутный сеанс только с дрессировщиком). Чтобы лучше понять непосредственные физиологические и эмоциональные эффекты канистерапии у пациентов с ФМ, авторы с помощью неинвазивных методов определяли различные биомаркеры, включая концентрацию кортизола и окситоцина в слюне, температуру барабанной перепонки и сердечные параметры, в дополнение к стандартизированным опросникам, основанным на оценке боли и настроения. Под влиянием канистерапии наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений, увеличение вариабельности сердечного ритма, повышение показателей самочувствия, повышение уровня окситоцина в слюне и последующее изменение температуры барабанной перепонки, что свидетельствует о том, что участники основной группы находились в более позитивном эмоционально-физиоло-

гическом состоянии по сравнению с контрольной группой и что 20-минутный визит собаки-терапевта в амбулаторных условиях может оказать значительное положительное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов с ФМ [74].

Мультикомпонентные реабилитационные программы

FIBROWALK — это 12-недельная мультикомпонентная реабилитационная программа, включающая образовательный модуль (обучение нейробиологии боли), ЛФК, когнитивно-поведенческую терапию и развитие осознанности у пациентов с ФМ. Эффективность FIBROWALK оценивалась в РКИ у 272 пациентов с ФМ в сравнении с обычным лечением. Применение FIBROWALK обеспечивало более благоприятную динамику функциональных нарушений, боли, кинезиофобии и физического функционирования, тогда как в отношении усталости, тревоги и депрессии были обнаружены умеренные различия. Пациенты, не ответившие на лечение, имели более выраженную депрессию, чем те, кто ответил на лечение в начале исследования. Для повышения эффективности терапии до ее начала необходимо выявлять пациентов с клинически значимым уровнем депрессии, поскольку депрессия может ослабить эффект лечения [75].

NAT-FM (nature activity therapy — терапия активностью на природе для ФМ) — программа, в которой FIBROWALK сочетается с занятиями на природе, такими как йога, скандинавская ходьба, фотосъемка природы и Синрин-йоку (от японского 森林浴 (森林 (синрин) — лес) и (浴 (йоку) — ванна, купание), «лесное купание» — практика, при которой человек проводит время в лесу, сосредотачиваясь на сенсорном взаимодействии для соединения с природой). NAT-FM сравнивалась в РКИ с обычным лечением у 169 пациентов с ФМ. В целом программа NAT-FM оказалась значительно более эффективна, чем обычное лечение. Через шесть недель был достигнут эффект от умеренного до значительного в отношении функциональных нарушений, тревожности, кинезиофобии и положительной переоценки своего состояния. Занятия на природе привели к улучшению эмоционального состояния, уменьшению усталости, боли, стресса и повышению самоэффективности [76].

Телереабилитация при фибромиалгии

Телереабилитация (ТР) определяется как проведение реабилитационных мероприятий с помощью информационных и телекоммуникационных технологий. ТР может эффективно облегчить общение в режиме реального времени между пациентами и поставщиками медицинских услуг и расширить доступ пациентов к медицинской помощи. В частности, ТР была рекомендована для лечения хронической боли во всем мире во время пандемии новой коронавирусной инфекции. Эффективность и безопасность ТР оценивались в метаанализе 14 РКИ у 1242 пациентов с ФМ. Объединенные результаты показали, что ТР улучшила оценку по опроснику влияния ФМ, снизила интенсивность боли, катастрофизацию и улучшила качество жизни у пациентов с ФМ по сравнению с контрольными вмешательствами. Только в 1 РКИ сообщалось о легких НЯ телереабилитации, в других 13 РКИ о них не упоминалось [77].

Заключение

Таким образом, различные методы ФРМ продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в лечении ФМ в многочисленных РКИ и их метаанализах и могут быть рекомендованы как средства первой линии в комплексной терапии ФМ. Для окончательного ответа на вопрос, оказывает ли влияние, и если да, то в какой степени, физическое травматическое воздействие на формирование ФМ, необходимы дальнейшие исследования. Однако применение в комплексном лечении пациентов с ФМ различных методов ФРМ, доказавших свою эффективность и безопасность, на основании данных,

представленных в этом кратком описательном обзоре, представляется оправданным независимо от предполагаемой этиологии ФМ.

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 декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каратеев АЕ, Нестеренко ВА, Макаров МА, Лиля АМ. Хроническая посттравматическая боль: ревматологические и ортопедические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60(5):526-537. [Karateev AE, Nesterenko VA, Makarov MA, Lila AM. Chronic post-traumatic pain: Rheumatological and orthopedic aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):526-537 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-526-537
2. Черникова АА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Бялик ВЕ, и др. Факторы, определяющие развитие посттравматической боли и посттравматического остеоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):377-384. [Chernikova AA, Karateev AE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Bialik VE, et al. Factors determining the development of post-traumatic pain and post-traumatic osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):377-384 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-377-384
3. Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):109-117. [Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA. Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):109-117 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-109-117
4. Давыдов АТ, Бутко ДЮ, Гришаев СЛ, Даниленко ЛА, Калинина МВ, Калинин АВ, и др. Особенности терапии болевого синдрома в реабилитационной практике. *Университетский терапевтический вестник*. 2023;5(2):5-16. [Davydov AT, Butko DYU, Grishaev SL, Danilenko LA, Kalinina MV, Kalinin AV, et al. Special aspects of the pain syndrome treatment methods in rehabilitation practice. *University Therapeutic Journal (St. Petersburg)*. 2023;5(2):5-16 (In Russ.)]. doi: 10.56871/UTJ.2023.96.71.001
5. Сантимов АВ. Структура установленных диагнозов и назначенной терапии у пациентов различных возрастных групп на амбулаторных приемах врача-ревматолога в течение двух лет. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(1):126-138. [Santimov AV. The structure of established diagnoses and prescribed therapy by a rheumatologist in various age groups of outpatient patients for two years. *University Therapeutic Journal (St. Petersburg)*. 2024;6(1):126-138 (In Russ.)]. doi: 10.56871/UTJ.2024.69.36.012
6. Каратеев АЕ, Сухарева МВ, Лиля АМ. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):584-596. [Karateev AE, Sukhareva MV, Lila AM. Medical rehabilitation in the combination treatment of rheumatic diseases: A review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):584-596 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-584-596
7. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: An update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):645-660. doi: 10.1038/s41584-020-00506-w
8. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):356. doi: 10.1007/s11916-013-0356-5
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
10. Bennett RM, Friend R. Secondary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2019;46(2):127-129. doi: 10.3899/jrheum.180611
11. Ming Azevedo P, Prétat T, Hügler T. Évaluation de la fibromyalgie secondaire à la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite [Assessment of secondary fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthritis]. *Rev Med Suisse*. 2022;18(773):477-481 (In French). doi: 10.53738/REVMED.2022.18.773.477
12. Yilmaz E. Secondary fibromyalgia: An entity to be remembered – A case series with axial spondyloarthritis. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2023;8(1):26-32. doi: 10.1093/mrcr/rxad023
13. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1113-1122. doi: 10.3899/jrheum.100594
14. Corbitt K, Carlucci PM, Cohen B, Masson M, Saxena A, Belmont HM, et al. Clinical and serologic phenotyping and damage indices in patients with systemic lupus erythematosus with and without fibromyalgia. *ACR Open Rheumatol*. 2024;6(4):172-178. doi: 10.1002/acr2.11641
15. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, Signorini V, Parma A, Carli L, et al. Articular involvement, steroid treatment and fibromyalgia are the main determinants of patient-physician discordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):241. doi: 10.1186/s13075-020-02334-5
16. Dubost JJ, Couderc M, Pereira B, Mariette X, Seror R, Gottenberg JE, et al. Concomitant fibromyalgia in primary Sjögren's syndrome in the French ASSESS cohort: Comparison of the ACR 1990 and ACR 2016 criteria, FiRST questionnaire and physician's opinion. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 133(6)):140-145. doi: 10.55563/clinexprheumatol/uxlh3
17. Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, Song YW. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S9-S13.
18. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: Prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014;34(9):1275-1280. doi: 10.1007/s00296-014-2972-8
19. Ayar K, Metin Ökmen B, Altan L, Köseoglu Öztürk E. The frequency of fibromyalgia and its relationship with disease activity in female patients with Behçet's disease: A cross sectional study. *Arch Rheumatol*. 2020;35(3):401-408. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7729
20. El-Rabbat MS, Mahmoud NK, Gheita TA. Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: Relation

- to disease activity and quality of life. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(5):285-289. doi: 10.1016/j.reuma.2017.02.008
21. Perrot S, Peixoto M, Dieudé P, Hachulla E, Avouac J, Ottaviani S, et al. Patient phenotypes in fibromyalgia comorbid with systemic sclerosis or rheumatoid arthritis: Influence of diagnostic and screening tests. Screening with the FiRST questionnaire, diagnosis with the ACR 1990 and revised ACR 2010 criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 105(3)):35-42.
 22. D'Onghia M, Ursini F, Cinotti E, Calabrese L, Tognetti L, Cartocci A, et al. Psoriasis and fibromyalgia: A systematic review. *J Pers Med*. 2024;14(2):165. doi: 10.3390/jpm14020165
 23. Mülköğlu C, Ayhan FF. The impact of coexisting fibromyalgia syndrome on disease activity in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. 2021;31(4):827-833. doi: 10.1080/14397595.2020.1823069
 24. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Amris K, et al. Quantitative sensory testing, psychological profiles and clinical pain in patients with psoriatic arthritis and hand osteoarthritis experiencing pain of at least moderate intensity. *Eur J Pain*. 2024;28(2):310-321. doi: 10.1002/ejp.2183
 25. Shapoval I, Stanislavchuk M. Comparative characteristics of ACR 1990, mACR 2010, ACR 2016 and AAPT 2019 criteria for diagnosing fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2023;43(1):69-77. doi: 10.1007/s00296-022-05168-3
 26. Gist AC, Guymer EK, Eades LE, Leech M, Littlejohn GO. Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(3):639-646. doi: 10.1111/1756-185X.13055
 27. Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, Wheeler M, Pande I, Walsh DA. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):11. doi: 10.1186/s13075-015-0525-5
 28. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
 29. Martínez-Lavín M, Amigo MC, Coindreau J, Canoso J. Fibromyalgia in Frida Kahlo's life and art. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):708-709. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<708::AID-ANR30>3.0.CO;2-0
 30. Romano TJ. Clinical experiences with post-traumatic fibromyalgia syndrome. *W V Med J*. 1990;86(5):198-202.
 31. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-172. doi: 10.1002/art.1780330203
 32. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-610. doi: 10.1002/acr.20140
 33. Wolfe F. Post-traumatic fibromyalgia: A case report narrated by the patient. *Arthritis Care Res*. 1994;7(3):161-165. doi: 10.1002/art.1790070311
 34. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*. 1994;73(6):403-412. doi: 10.1097/00002060-199411000-00005
 35. Turk DC, Okifuji A, Starz TW, Sinclair JD. Effects of type of symptom onset on psychological distress and disability in fibromyalgia syndrome patients. *Pain*. 1996;68(2-3):423-430. doi: 10.1016/s0304-3959(96)03182-x
 36. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):446-452. doi: 10.1002/art.1780400310
 37. White KP, Carette S, Harth M, Teasell RW. Trauma and fibromyalgia: Is there an association and what does it mean? *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29(4):200-216. doi: 10.1016/s0049-0172(00)80009-8
 38. Neumann L, Zeldets V, Bolotin A, Buskila D. Outcome of post-traumatic fibromyalgia: A 3-year follow-up of 78 cases of cervical spine injuries. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(5):320-325. doi: 10.1053/sarh.2003.50009
 39. Al-Allaf AW, Dunbar KL, Hallum NS, Nosratzadeh B, Templeton KD, Pullar T. A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(4):450-453. doi: 10.1093/rheumatology/41.4.450
 40. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:27. doi: 10.1186/1471-2474-8-27
 41. Wolfe F, Häuser W, Walitt BT, Katz RS, Rasker JJ, Russell AS. Fibromyalgia and physical trauma: The concepts we invent. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1737-1745. doi: 10.3899/jrheum.140268
 42. Jones GT. Trauma and fibromyalgia – black and white? Or 50 shades of grey? *J Rheumatol*. 2014;41(9):1732-1733. doi: 10.3899/jrheum.140865
 43. Mader R, Buskila D, Ehrenfeld M. Comment on “Fibromyalgia and physical trauma: The concepts we invent”. *J Rheumatol*. 2015;42(2):351. doi: 10.3899/jrheum.141136
 44. Yavne Y, Amital D, Watad A, Tiosano S, Amital H. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):121-133. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.011
 45. Wang JJ, Tam KW, Hsiao HY, Liou TH, Rau CL, Hsu TH. Effect of resistance exercises on function and pain in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil*. 2024;103(4):275-283. doi: 10.1097/PHM.0000000000002318
 46. Ma J, Zhang T, Li X, Chen X, Zhao Q. Effects of aquatic physical therapy on clinical symptoms, physical function, and quality of life in patients with fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Physiother Theory Pract*. 2024;40(2):205-223. doi: 10.1080/09593985.2022.2119906
 47. Wang X, Luo H. Effects of traditional Chinese exercise therapy on pain scores, sleep quality, and anxiety-depression symptoms in fibromyalgia patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):99. doi: 10.1186/s12891-024-07194-7
 48. Saleh E, Yabroudi MA, Al-Wardat M, Nawasreh ZH, Almhdawi K, Etoom M. The effectiveness of home-based therapeutic exercises on adults with fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res*. 2023;46(4):359-368. doi: 10.1097/MRR.0000000000000606
 49. Albuquerque MLL, Monteiro D, Marinho DA, Vilarino GT, Andrade A, Neiva HP. Effects of different protocols of physical exercise on fibromyalgia syndrome treatment: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2022;42(11):1893-1908. doi: 10.1007/s00296-022-05140-1
 50. Toprak Celenay S, Mete O, Akan S, Un Yildirim N, Erten S. Comparison of the effects of stabilization exercise plus kinesio taping and stabilization exercise alone on pain and well-being in fibromyalgia. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;38:101076. doi: 10.1016/j.ctcp.2019.101076
 51. Haller H, Lauche R, Sundberg T, Dobos G, Cramer H. Craniosacral therapy for chronic pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;21(1):1. doi: 10.1186/s12891-019-3017-y
 52. Ughreja RA, Venkatesan P, Balebail Gopalakrishna D, Singh YP. Effectiveness of myofascial release on pain, sleep, and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2021;45:101477. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101477
 53. Fioravanti A, Manica P, Bortolotti R, Cevenini G, Tenti S, Paolazzi G. Is balneotherapy effective for fibromyalgia? Results from a 6-month double-blind randomized clinical trial. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2203-2212. doi: 10.1007/s10067-018-4117-z
 54. Pérez-Fernández MR, Calvo-Ayuso N, Martínez-Reglero C, Salgado-Barreira Á, Muñio López-Álvarez JL. Efficacy of baths with mineral-medicinal water in patients with fibromyalgia:

- A randomized clinical trial. *Int J Biometeorol.* 2019;63(9):1161-1170. doi: 10.1007/s00484-019-01729-7
55. Eröksüz R, Erol Forestier FB, Karaaslan F, Forestier R, İşsever H, Erdoğan N, et al. Comparison of intermittent and consecutive balneological outpatient treatment (hydrotherapy and peloidotherapy) in fibromyalgia syndrome: A randomized, single-blind, pilot study. *Int J Biometeorol.* 2020;64(3):513-520. doi: 10.1007/s00484-019-01838-3
 56. Maindet C, Maire A, Vermorel C, Cracowski C, Rolland C, Forestier R, et al. Spa therapy for the treatment of fibromyalgia: An open, randomized multicenter trial. *J Pain.* 2021;22(8):940-951. doi: 10.1016/j.jpain.2021.02.010
 57. Rivera J, Tercero MJ, Salas JS, Gimeno JH, Alejo JS. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: A randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2243-2250. doi: 10.1007/s00296-018-4176-0
 58. Vitenet M, Tubez F, Marreiro A, Polidori G, Taiar R, Legrand F, et al. Effect of whole body cryotherapy interventions on health-related quality of life in fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2018;36:6-8. doi: 10.1016/j.ctim.2017.10.011
 59. Sucuoğlu H, Soydaş N. Efficacy of ozone therapy as an add-on treatment in fibromyalgia: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2023;36(2):357-366. doi: 10.3233/BMR-210368
 60. Chen X, You J, Ma H, Zhou M, Huang C. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy for fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(1):e062322. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062322
 61. Yeh SW, Hong CH, Shih MC, Tam KW, Huang YH, Kuan YC. Low-level laser therapy for fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2019;22(3):241-254.
 62. Ribeiro NF, Leal-Junior ECP, Johnson DS, Demchak T, Machado CM, Dias LB, et al. Photobiomodulation therapy combined with static magnetic field is better than placebo in patients with fibromyalgia: A randomized placebo-controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2023;59(6):754-762. doi: 10.23736/S1973-9087.23.07928-5
 63. Ibáñez-Vera AJ, García-Romero JC, Alvero-Cruz JR, Lomas-Vega R. Effects of monopolar dielectric radiofrequency signals on the symptoms of fibromyalgia: A single-blind randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7):2465. doi: 10.3390/ijerph17072465
 64. Storari M, Zerman N, Salis B, Spinaz E. Chronic facial pain in fibromyalgia: May electromagnetic field represent a promising new therapy? A pilot randomized-controlled study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;20(1):391. doi: 10.3390/ijerph20010391
 65. Sun P, Fang L, Zhang J, Liu Y, Wang G, Qi R. Repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with fibromyalgia: A systematic review with meta-analysis. *Pain Med.* 2022;23(3):499-514. doi: 10.1093/pm/pnab276
 66. Yang CL, Qu Y, Huang JP, Wang TT, Zhang H, Chen Y, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation in the treatment of fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin.* 2024;54(1):102944. doi: 10.1016/j.neucli.2024.102944
 67. Wu YL, Fang SC, Chen SC, Tai CJ, Tsai PS. Effects of neurofeedback on fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Pain Manag Nurs.* 2021;22(6):755-763. doi: 10.1016/j.pmn.2021.01.004
 68. García-López H, Calle-Ortega F, García-Robles P, Del-Rey RR, Obrero-Gaitán E, Cortés-Pérez I. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation improves pain intensity, disability and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2024;46(26):6323-6333. doi: 10.1080/09638288.2024.2331069
 69. Valera-Calero JA, Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana MJ, Plaza-Manzano G. Efficacy of dry needling and acupuncture in patients with fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):9904. doi: 10.3390/ijerph19169904
 70. Karacaoglu C, Ersoy S, Pala E, Engin VS. Evaluation of the effectiveness of wet cupping therapy in fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Complement Med Res.* 2024;31(1):10-19. doi: 10.1159/000534637
 71. Murillo-García A, Adsuar JC, Villafaina S, Collado-Mateo D, Gusi N. Creative versus repetitive dance therapies to reduce the impact of fibromyalgia and pain: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2022;47:101577. doi: 10.1016/j.ctcp.2022.101577
 72. Wang M, Yi G, Gao H, Wu B, Zhou Y. Music-based interventions to improve fibromyalgia syndrome: A meta-analysis. *Explore (NY).* 2020;16(6):357-362. doi: 10.1016/j.explore.2020.05.012
 73. Gungormus DB, Fernández-Martín M, Ortigosa-Luque ME, Pérez-Mármol JM. Effects of nature-based multisensory stimulation on pain mechanisms in women with fibromyalgia syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pain Manag Nurs.* 2024;25(1):46-55. doi: 10.1016/j.pmn.2023.06.014
 74. Clark S, Martin F, McGowan RTS, Smidt J, Anderson R, Wang L, et al. The impact of a 20-minute animal-assisted activity session on the physiological and emotional states in patients with fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2442-2461. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.037
 75. Serrat M, Sanabria-Mazo JP, Almirall M, Musté M, Feliu-Soler A, Méndez-Ulrich JL, et al. Effectiveness of a multicomponent treatment based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, cognitive behavioral therapy, and mindfulness in patients with fibromyalgia (FIBROWALK Study): A randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2021;101(12):pzab200. doi: 10.1093/ptj/pzab200
 76. Serrat M, Almirall M, Musté M, Sanabria-Mazo JP, Feliu-Soler A, Méndez-Ulrich JL, et al. Effectiveness of a multicomponent treatment for fibromyalgia based on pain neuroscience education, exercise therapy, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): A pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2020;9(10):3348. doi: 10.3390/jcm9103348
 77. Wu YQ, Long Y, Peng WJ, Gong C, Liu YQ, Peng XM, et al. The efficacy and safety of telerehabilitation for fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Internet Res.* 2023;25:e42090. doi: 10.2196/42090

Сантимов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623>



Поздравление с юбилеем профессора Татьяны Магомедалиевны Решетняк

27 апреля 2025 г. празднует свой юбилей известный российский ученый-ревматолог, замечательный клиницист, доктор медицинских наук, профессор, прекрасный и отзывчивый человек Татьяна Магомедалиевна Решетняк.

После окончания в 1977 году лечебного факультета Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, интернатуры по терапии и клинической ординатуры по кардиологии Татьяна Магомедалиевна получила неоценимый опыт работы в системе городского здравоохранения. В 1988 году Татьяна Магомедалиевна связала свою жизнь с Институтом ревматологии, пройдя сначала обучение в клинической ординатуре по ревматологии, затем с 1990 года работая в качестве научного сотрудника в лаборатории ревмаэндокринологии и занимаясь изучением тяжелых вариантов системной красной волчанки (СКВ) и нового в то время направления исследований в ревматологии — антифосфолипидного синдрома (АФС). В 1994 году она защитила кандидатскую диссертацию под руководством профессора З.С. Алекберовой и профессора, академика РАМН А.А. Кубатиева «Тромбоцитопения при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке», а в 1999 году — докторскую диссертацию «Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза».

При непосредственном участии Т.М. Решетняк разработаны критерии диагностики АФС, стандарты ведения больных первичным и вторичным АФС в России, изучаются различные патогенетические этапы тромбообразования, роль нетоза при аутовоспалительных и аутоиммунных ревматических заболеваниях. Под ее руководством продолжается изучение эффективности и переносимости различных антикоагулянтов (в том числе новых пероральных) у больных ревматическими заболеваниями с тромбоэмболическими осложнениями. С 2018 года Татьяна Магомедалиевна возглавляет лабораторию сосудистой ревматологии, которая в 2021 году была переименована в лабораторию тромбовоспаления, принимая во внимание акцент изучения в лаборатории проблем тромбообразования, связанного и не связанного с воспалением при всех ревматических заболеваниях, в первую очередь при СКВ, АФС, системных васкулитах, ревматоидном артрите (РА). Большое внимание в лаборатории уделяется изучению клинических проявлений и особенностей течения системных васкулитов, а также современных способов их терапии. Разрабатываются подходы к ведению пациентов с СКВ, АФС, системными васкулитами с учетом коморбидных заболеваний. Благодаря многолетнему сотрудничеству Татьяны Магомедалиевны с Институтом биоорганической химии Российской академии наук с 2022 года в рамках межинститутского договора

о научно-практическом сотрудничестве проводится работа по типированию аллелей главного комплекса гистосовместимости человека и поиску новых аутоантигенов, связывающихся с продуктами аллелей риска при СКВ и РА.

Т.М. Решетняк имеет большой опыт непосредственного участия в международных клинических исследованиях новых генно-инженерных биологических препаратов при системной красной волчанке.

Профессор Т.М. Решетняк является автором 348 печатных работ, в том числе глав в 8 монографиях, Национальном руководстве по ревматическим заболеваниям, федеральных клинических рекомендаций по ревматологии. Профессор Т.М. Решетняк имеет высокие индексы цитирования: по данным РИНЦ число цитирований автора — 3503, индекс Хирша — 20; в Scopus — 822 и 12 соответственно. Под руководством Т.М. Решетняк защищено 12 кандидатских диссертаций, посвященных различным аспектам СКВ, АФС и нарушений в системе гемостаза. Большинство сотрудников лаборатории, руководимой Т.М. Решетняк, являются ее учениками и плодотворно продолжают изучение системных иммуновоспалительных заболеваний. Т.М. Решетняк постоянно участвует в педагогической деятельности, читает лекции и проводит семинары для обучающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; подготовила ряд учебных программ и образовательных проектов.

Т.М. Решетняк является членом Ассоциации ревматологов России, Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу, EuroAPL (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) Group, Национальной ассоциации по тромбозу и гемостазу, членом редколлегии журнала «Научно-практическая ревматология», членом Ученого совета и специализированного диссертационного совета 3.1.27 по специальности «Ревматология» при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Татьяна Магомедалиевна не только отличный клиницист, ученый, педагог и организатор, но прежде всего — замечательный, отзывчивый, добропорядочный человек, который ставит общее дело и человеческие отношения на первое место, всегда готов прийти на помощь и поддержать в трудную минуту, что очень ценят все окружающие, включая коллег, друзей и пациентов.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», редакционная коллегия журнала «Научно-практическая ревматология» сердечно поздравляют дорогую Татьяну Магомедалиевну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, неиссякаемой творческой энергии и многих лет плодотворной работы в ревматологии.



Артлегия®

олокизумаб

ИСКУССТВО
В КАЖДОМ
ДВИЖЕНИИ



www.artlegia.com



Олокизумаб – первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита^{1,2}, блокирующий цитокин, а не рецептор^{1,3,4}

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП- 006218 от 21.05.2020, внесение изменений в инструкцию от 19.02.2024 <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> 01.10.2024

² <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов и др.) 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 (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) 01.10.2024

³ 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., Каррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплвелл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапекки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130)

⁴ 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; с 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 печёночной 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; гипертония; диарея, боль в животе; повышенная концентрация прямого и непрямого билирубина; повышенная активность печёночных ферментов, (печёночных 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; миеозит; почечная колика; маточное кровотечение.

Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению лекарственного препарата АРТЛЕГИЯ.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных явлений и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИЯ просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: тел.: +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506; факс: +7 (495) 956-79-38; e-mail: safety@rpharm.ru.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru.

Производитель: АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20.

ПРОМО-0910224002
от 18.12.2024
РЕКЛАМА

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, РАСПРОСТРАНЕНИЯ НА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЯХ. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ И НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЕЕ



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья