

2025 63 (3)

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



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



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



## ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА  
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА  
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

- КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИИ  
КОСТНОЙ ТКАНИ\*

**40%**

пациентов достигли  
**ASAS40** на 16 неделе  
терапии\*\*

**45%**

пациентов достигли  
**частичной ремиссии ASAS**  
через год терапии\*\*

**80%**

пациентов достигли отсутствия  
активности/умеренной активности АС  
по **BASDAI** и **ASDAS-CPB** через год терапии\*\*

**УЖЕ НА 4 НЕДЕЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ЗНАЧИМОЕ  
СНИЖЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В СПИНЕ\*\***

\*ИЛ-17 — цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном процессе и избыточной остеопролиферации при анкилозирующем спондилите.  
Gravallese EM et al. Nat Rev Rheumatol 14, 631–640 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.

\*\*Data on file. BCD-085-S/ASTERA: Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у больных активным анкилозирующим спондилитом.

**Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®** Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®. **Краткое описание препарата Эфлейра®:** Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439 **Показания к применению:** Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание. **С осторожностью:** Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом. **Режим дозирования:** Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. **Особые указания:** Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба. Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®. При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию. Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью. **Побочное действие:** наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis. **Иммуногенность:** в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! **Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту.

АС — анкилозирующий спондилит.  
ASAS40 — 40% улучшение в состоянии больного АС согласно критериям Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS).  
ASAS частичная ремиссия — наличие не более 2 баллов (по шкале 0-10) в каждом параметре из 4-х параметров ASAS.  
BASDAI — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.  
ASDAS-CPB — индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчетах С-реактивный белок.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, АО «БИОКАД», Россия.

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2025;  
63(3)

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

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

## Главный редактор

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

## Заместитель главного редактора

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

## Ответственный секретарь

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

## Научный редактор

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

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Executive secretary

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

## Science Editor

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

## Иностранные члены редколлегии:

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

## EDITORIAL BOARD:

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

## Foreign members of the Editorial Board:

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

**Р.М. Балабанова, Москва, Россия**

**Е.А. Галушко, Москва, Россия**

**Л.Н. Денисов, Москва, Россия**

**А.И. Дубиков, Владивосток, Россия**

**И.А. Зборовская, Волгоград, Россия**

**Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия**

**Г.В. Лукина, Москва, Россия**

**Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия**

**Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия**

**А.П. Ребров, Саратов, Россия**

**В.Н. Сороцкая, Тула, Россия**

**Т.М. Черных, Воронеж, Россия**

**Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия**

**Н.А. Шостак, Москва, Россия**

**Ш. Эрдес, Москва, Россия**

**С.С. Якушин, Рязань, Россия**

**EDITORIAL BOARD:**

**R. M. Balabanova, Moscow, Russia**

**E.A. Galushko, Moscow, Russia**

**L. N. Denisov, Moscow, Russia**

**A. I. Dubikov, Vladivostok, Russia**

**I. A. Zborovskaya, Volgograd, Russia**

**N. I. Korshunov, Yaroslavl, Russia**

**G. V. Lukina, Moscow, Russia**

**K.V. Menshikova, Irkutsk, Russia**

**E. N. Otteva, Khabarovsk, Russia**

**A. P. Rebrov, Saratov, Russia**

**V. N. Sorotskaya, Tula, Russia**

**N. M. Chernykh, Voronezh, Russia**

**N. P. Shilkina, Yaroslavl, Russia**

**N. A. Shostak, Moscow, Russia**

**Sh. Erdes, Moscow, Russia**

**S.S. Yakushin, Ryazan, Russia**

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

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

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

**Научно-практическая ревматология,**  
**2025;63(3):213–**  
© 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 15.06.2025  
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

- Перспективы анти-В-клеточной терапии системной склеродермии ..... 219  
*Е.Л. Насонов, Л.П. Ананьева*

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 10 лет стратегии лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (treat-to-target SLE).  
Обсуждение текущих ограничений и доступные варианты ее внедрения в реальную клиническую практику ..... 229  
*Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, Е.А. Плетнев, Г.М. Койлубаева, Б.Г. Исаева, Е.Л. Насонов*

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Диагностика сакроилиита: особенности анатомических вариантов строения крестцово-подвздошных  
суставов и их значение для клинической практики ..... 239  
*Ш.Ф. Эрдес, Т.В. Дубинина*
- Менопауза и ревматоидный артрит. Что мы знаем на сегодняшний день? ..... 246  
*Т.С. Паневин, А.А. Сметник, Е.Г. Зоткин, Е.Л. Насонов*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Долгосрочная эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом пациентов  
с анкилозирующим спондилитом в реальной клинической практике: двухлетние данные  
наблюдательного исследования LIBRA ..... 253  
*Ш.Ф. Эрдес, В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, О.Н. Аношенкова, И.Б. Виноградова, Ю.Ю. Грабовецкая,  
С.Ю. Давидьян, О.Е. Епифанова, Н.А. Кирихина, Л.В. Маснева, И.В. Меньшикова, О.Н. Мироненко,  
Н.Е. Никуленкова, Т.В. Поварова, А.Н. Полятика, Р.Р. Самигуллина, А.Э. Сизиков, И.Н. Тотров,  
И.Ф. Умнова, А.Л. Чудинов*
- Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией:  
Результаты одноцентрового длительного проспективного наблюдения 2009–2024 гг. .... 262  
*А.В. Волков, Н.Н. Юджина, Е.В. Николаева, Е.Л. Насонов*
- Прогноз эффективности фармакотерапии при псориазическом артрите ..... 273  
*Ю.Л. Корсакова, Т.В. Кортаева, Е.Ю. Логинова, Е.Е. Губарь, С.И. Глухова, А.В. Петров,  
И.М. Патрикеева, И.Ф. Умнова, В.Н. Сороцкая, Е.Л. Насонов*
- Бессимптомная гиперурикемия и подагра: различия метаболических нарушений и спектра сопутствующих  
заболеваний (данные пилотного исследования «случай-контроль») ..... 279  
*М.С. Елисеев, Е.В. Панина, О.В. Желябина*
- Оценка эффективности длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия)  
при болезни Шёгрена в условиях реальной клинической практики ..... 286  
*Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, А.В. Торгашина, Ю.И. Хван, Е.Б. Родионова, Е.И. Селифанова,  
Т.Н. Сафонова, Л.А. Семенова, М.В. Бурицева, С.И. Глухова*
- Влияние ингибиторов интерлейкина 6 на состав тела, адипоцитокينات и инсулиноподобный фактор роста 1  
у пациентов с ревматоидным артритом ..... 298  
*Л.В. Кондратьева, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, А.А. Абрамкин, Т.А. Лисицына, Н.В. Демин,  
М.Е. Диатроптов, А.С. Авдеева*
- Результаты открытого наблюдательного неинтервенционного исследования эффективности  
и безопасности эторикоксиба (Долокок) при остеоартрите различной локализации (коленный сустав,  
тазобедренный сустав) «Эторикоксиб (Долокок) Наблюдательное Исследование (ЭДОНИС)» ..... 305  
*С.П. Якупова, Е.В. Зонина, Е.Ю. Акулинушкина, А.С. Кабаргина, Е.Д. Шалагина*

## РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Сравнительный анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального  
эндопротезирования у больных анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом и коксартрозом:  
предварительные данные ретроспективного исследования ..... 312  
*А.О. Дубинин, А.Э. Храмов, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильных, Е.И. Бялик*

## **ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ**

**Приобретенная гемофилия у пациентки с системной красной волчанкой: описание клинического наблюдения . . . . . 318**  
*С.А. Алексеева, Н.И. Зозуля, Т.М. Решетняк*

## **ИНФОРМАЦИЯ**

**Резолюция научного совета экспертов: «Место нового анти-CD20 препарата дивозилимаб в терапии пациентов с прогрессирующей системной склеродермией (системным склерозом)» . . . . . 324**

# C O N T E N T S

## LEADING ARTICLE

- Prospects of anti-B-cell therapy for systemic sclerosis ..... 219  
*Evgeny L. Nasonov, Lidia P. Ananyeva*

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

- Treat-to-target SLE strategy in 10 years: Discussion of current limitations and available options for implementation in real-world clinical practice ..... 229  
*Elena A. Aseeva, Sergey K. Solovyev, Evgenii A. Pletnev, Gulazik M. Koilubaeva, Bakytsholpan G. Issayeva, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>*

## REVIEWS AND LECTURES

- Diagnosis of sacroiliitis: characteristics of anatomical variants of the sacroiliac joint structure and their significance for clinical practice ..... 239  
*Shandor Erdes, Tatiana V. Dubinina*
- Menopause and rheumatoid arthritis (up to date) ..... 246  
*Taras S. Panevin, Antonina A. Smetnik, Evgeniy G. Zotkin, Evgeny L. Nasonov*

## ORIGINAL RESEARCH

- Real-world retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: Two-year results of the real world evidence LIBRA study ..... 253  
*Shandor Erdes, Vadim I. Mazurov, Inna Z. Gaydukova, Olga N. Anoshenkova, Irina B. Vinogradova, Yulia Yu. Grabovetskaya, Satenik Yu. Davidian, Olga E. Epifanova, Nataliya A. Kiryukhina, Lyudmila V. Masneva, Irina V. Menshikova, Olga N. Mironenko, Natalya E. Nikulenkova, Tatyana V. Povarova, Anna N. Polyatika, Ruzana R. Samigullina, Alexey E. Sizikov, Igor N. Totrov, Irina F. Umnova, Anton L. Chudinov*
- Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: Results of a single-center long-term follow-up in 2009–2024 ..... 262  
*Alexander V. Volkov, Natalia N. Yudkina, Ekaterina V. Nikolaeva, Evgeny L. Nasonov*
- Prognosis of pharmacotherapy effectiveness in psoriatic arthritis ..... 273  
*Yulia L. Korsakova, Tatiana V. Korotaeva, Elena Yu. Loginova, Elena E. Gubar, Andrey V. Petrov, Irina M. Patrikeeva, Irina F. Umnova, Valentina N. Sorotskaya, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov*
- Asymptomatic hyperuricemia and gout: Are there any differences (data from a pilot case-control study) ..... 279  
*Maxim S. Eliseev, Elena V. Panina, Olga V. Zheliabina*
- Evaluation of effectiveness of long-term therapy with Russian rituximab biosimilar in Sjogren's disease in real clinical practice ..... 286  
*Bogdan D. Chaltsev, Vladimir I. Vasilyev, Anna V. Torgashina, Yulia I. Khvan, Ekaterina B. Rodionova, Elena I. Selifanova, Tatiana N. Safonova, Lyudmila A. Semenova, Marina V. Burtseva, Svetlana I. Glukhova*
- Effect of interleukin 6 blockers on body composition, adipocytokines and insulin-like growth factor 1 in patients with rheumatoid arthritis ..... 298  
*Liubov V. Kondratyeva, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Anton A. Abramkin, Tatiana A. Lisitsyna, Nikolay V. Demin, Mikhail E. Diatroptov, Anastasia S. Avdeeva*
- Results of an open, observational, non-interventional study of the efficacy and safety of etoricoxib (Dolocox) in osteoarthritis of various localizations (knee joint, hip joint) "Etoricoxib (Dolocox) Observational Study (EDONIS)" ..... 305  
*Svetlana P. Yakupova, Elena V. Zonova, Ekaterina Yu. Akulinushkina, Alla S. Kabargina, Ekaterina D. Shalagina*

## RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- Comparative analysis of the functional status of hip joints before total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and coxarthrosis: preliminary data of a retrospective study ..... 312  
*Aleksey O. Dubinin, Alexander E. Khramov, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Evgeny I. Byalik*

## **ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ**

|   |            |
|---|------------|
| <b>Acquired hemophilia in patient with Systemic lupus erythematosus: Clinical case report</b> ..... | <b>318</b> |
| <i>Sofya A. Alekseeva, Nadezhda I. Zozulya, Tatiana M. Reshetnyak</i>                               |            |

## **INFO**

|  |            |
|--|------------|
| <b>Резолюция научного совета экспертов: «Место нового анти-CD20 препарата дивозилимаб в терапии пациентов с прогрессирующей системной склеродермией (системным склерозом)»</b> ..... | <b>324</b> |
|--|------------|

**ИВЛИЗИ®**

дивозилимаб

- ✦ Влияет на патогенез заболевания путем деплеции В-лимфоцитов
- ✦ Значимо уменьшает кожный фиброз и стабилизирует легочную функцию
- ✦ Обладает благоприятным профилем безопасности за счет гуманизации молекулы
- ✦ Редкий режим применения: 1 раз в 6 месяцев

## Свобода кожи, дыхание жизни

Первое российское моноклональное антитело для терапии системной склеродермии

**BIOSCAD**

**biocad.ru**

RU.IVLSSD.000538\_23.04.2025\_v1

## «ЕСЛИ СУСТАВЫ ЗАРЖАВЕЛИ\*»



90 МГ №30

90 МГ №10

60 МГ №10



### Открытое наблюдательное неинтервенционное исследование «Эторикоксиб (Долокок®) Наблюдательное Исследование (ЭДОНИС)»<sup>1</sup>

#### ДИЗАЙН



**Главные исследователи:**  
**Якупова Светлана Петровна** — к.м.н., доцент, главный внештатный ревматолог МЗ Республики Татарстан  
**Зонова Елена Владимировна** — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-ревматолог Сибирского федерального округа



**Возраст пациентов:**  
**от 30 до 65 лет**



**60 пациентов** с умеренной или выраженной болью ( $\geq 40$  мм по ВАШ), **33 пациента** имели коморбидную патологию:  
79% — артериальная гипертензия  
34% — гастрит или язвенная болезнь

**29 пациентов принимали сопутствующую терапию:** антигипертензивные препараты, ингибиторы протонной помпы, статины



**Основная терапия: Долокок®** в дозе 60 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней

#### РЕЗУЛЬТАТЫ



**Наибольшее снижение боли** наблюдалось именно на **10-й день терапии:** уменьшение выраженности боли более, чем в 2,5 раза по шкале ВАШ



**По шкале WOMAC на 10-й день** было отмечено **снижение более, чем в 1,5 раза** всех подшкал: «Боль», «Скованность», «Функции»



**У подавляющего большинства — 97% пациентов** была зафиксирована **положительная динамика по индексу PASS** на 10-й день терапии



**Переносимость: 98% пациентов и врачей** отметили переносимость терапии как отличную или хорошую



**Профиль безопасности:** только у 4 пациентов были отмечены НЯ легкой степени выраженности, что не привело к прекращению терапии

\* В случаях остеоартрита в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Долокок®, ЛП-№(007831)-(PF-RU) от 26.11.2024;

#### Источник:

1. Якупова С.П., Зонова Е.В., Акулинушкина Е.Ю и др. Результаты открытого наблюдательного неинтервенционного исследования эффективности и безопасности эторикоксиба (Долокок) при остеоартрите различной локализации (коленный сустав, тазобедренный сустав) «Эторикоксиб (Долокок) Наблюдательное Исследование (ЭДОНИС)»

#### Список сокращений:

ВАШ – визуальная аналоговая шкала,  
Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) - шкала для определения индекса эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов,  
Индекс PASS (Patient Acceptable Symptom State) - удовлетворенность пациентов своим состоянием на фоне проводимой терапии,  
НЯ – нежелательные явления

R1353126-20052025-HCP-DOLO

# Перспективы анти-В-клеточной терапии системной склеродермии

Е.Л. Насонов, Л.П. Ананьева

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

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

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)  
**Contacts:** Evgeny Nasonov, [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

Поступила 20.04.2025  
Принята 29.04.2025

Системная склеродермия (ССД) – тяжелое системное аутоиммунное ревматическое заболевание (САРЗ), патогенетически связанное с воспалением и патологическими нарушениями в микрососудистом русле, ведущими к развитию аутоиммунного фиброза и васкулопатии. Важную роль в патогенезе ССД играет патологическая активация В-клеточного иммунитета, проявляющаяся в нарушении В-клеточной сигнализации, В-клеточного гомеостаза, гиперпродукции «про-фибротических» цитокинов и «патогенных» аутоантител. Несмотря на то, что патогенетические механизмы ССД, связанные с дисрегуляцией В-клеток и синтезом «склеродермических» аутоантител, изучены недостаточно, анти-В-клеточная терапия рассматривается как одно из важных направлений лечения этого заболевания. В статье рассматриваются современные представления о месте анти-В-клеточной терапии в лечении ССД, в первую очередь в отношении прогрессирования интерстициальных заболеваний легких и поражения кожи, обсуждаются результаты применения новых типов моноклональных антител к В-клеткам и CAR-T-клеточной терапии.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб, девосилимаб, системные аутоиммунные ревматические заболевания, CAR-T-клеточная терапия

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП. Перспективы анти-В-клеточной терапии системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):219–228.

## PROSPECTS OF ANTI-B-CELL THERAPY FOR SYSTEMIC SCLEROSIS

Evgeny L. Nasonov, Lidia P. Ananyeva

Systemic sclerosis (SSc) is a severe systemic autoimmune rheumatic disease (SARD), pathogenetically associated with inflammation and pathological disorders in the microvascular bed, leading to the development of autoimmune fibrosis and vasculopathy. An important role in the pathogenesis of SSc is played by pathological activation of B-cell immunity, manifested in the disruption of B-cell signaling, B-cell homeostasis, hyperproduction of “profibrotic” cytokines and “pathogenic” autoantibodies. Despite the fact that the pathogenetic mechanisms of SSc associated with dysregulation of B cells and the synthesis of “sclerodermic” autoantibodies have not been sufficiently studied, anti-B-cell therapy is considered one of the important areas of treatment for this disease. The article examines modern concepts about the place of anti-B-cell therapy in the treatment of SSc, primarily in relation to the progression of interstitial lung diseases and skin lesions, and discusses the results of the use of new types of monoclonal antibodies to B-cells and CAR-T-cell therapy.

**Key words:** systemic sclerosis, anti-B-cell therapy, rituximab, devosilimab, systemic autoimmune rheumatic diseases, CAR-T-cell therapy

**For citation:** Nasonov EL, Ananyeva LP. Prospects of anti-B-cell therapy for systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):219–228 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-219-228

### 1. Введение

Аутоиммунитет – патологический процесс, в основе которого лежит дефект иммунологической толерантности к нормальным структурным компонентам организма (аутоантигенам), характеризуется активацией приобретенного (адаптивного) иммунного ответа, проявляющейся экспансией аутореактивных Т- и В-клеток и гиперпродукцией аутоантител [1–3].

Системная склеродермия (ССД; systemic sclerosis) – тяжелое системное аутоиммунное ревматическое заболевание (САРЗ), патогенетически связанное с воспалением и патологическими нарушениями микроциркуляции, приводящими к развитию аутоиммунного фиброза и васкулопатии [4]. В целом риск летального исхода при ССД выше, чем при других САРЗ. Спектр клинических проявлений ССД чрезвычайно разнообразен и включает поражение кожи (плотный отек, индурация), интерстициальные заболевания

легких (ИЗЛ), легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), определяющих неблагоприятный прогноз, а также феномен Рейно, язвы кожи, телеангиэктазии, кальциноз, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др.

Важную роль в развитии органной патологии при ССД играет неконтролируемая активация В-клеточного иммунитета, связанная с нарушениями В-клеточной сигнализации и гомеостаза, проявляющаяся синтезом «про-фибротических» цитокинов и «патогенных» аутоантител [5–9]. В сыворотках пациентов с ССД присутствует чрезвычайно широкий спектр аутоантител, которые условно подразделяются на «склеродермические» аутоантитела, аутоантитела, ассоциирующиеся с ССД, и «функциональные» аутоантитела [10–13]. Основное клиническое значение придают «склеродермическим» антинуклеарным (ядерным) аутоантителам (АНА), к которым относятся антитела к топоизомеразе I (АТА; анти-Sc170), антицентромерные антитела (АЦА) и антитела к РНК-топоизомеразе III

**Таблица 1.** Клинические и молекулярно-биологические ассоциации «склеродермических» антител

| Тип АТ | Частота, % | Клинический фенотип   | Обнаружение до начала болезни | Корреляция с клиническим фенотипом и тяжестью | Ассоциация с молекулярным субтипом |
|--------|------------|---|-------------------------------|---|------------------------------------|
| АТА    | 8–42       | +++<br>(диффузная ССД, дигитальные язвы, ИЗЛ, риск ЗН)        | ++                            | +++   | ++                                 |
| АЦА    | 20–40      | +++ (лимитированная ССД, феномен Рейно ЛАГ, кальциноз),       | ++                            | ++  | ++                                 |
| АРА    | 8–14       | +++<br>(диффузная ССД, почечный криз, поражение ЖКТ, риск ЗН) | нд                            | нд  | +++                                |

**Примечание:** АТ – антитела; АТА – антитела к топоизомеразе I; ССД – системная склеродермия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ЗН – злокачественные новообразования; АЦА – антицентромерные антитела; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; АРА – антитела к РНК-топоизомеразе III; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

**Таблица 2.** Анти-В-клеточная терапия при аутоиммунных заболеваниях [22–27]

|                   | Анти-CD20 моноклональные антитела                                      |  |  | Биспецифические CD19 ТКЭ                       | CAR-T-клеточная терапия             |
|-------------------|--|--|--|--|-------------------------------------|
|                   | Тип I  |  | Тип II   |  |                                     |
|                   | 1-е поколение  | 2-е поколение  |  |  |                                     |
| Прототипы         | Ритуксимаб (химерные МАТ)  | Окрелизумаб (гуманизированные МАТ)<br>Офатамумаб (полностью гуманизированные МАТ)                    | Обинутузумаб (полностью гуманизированное МАТ)                          | Блинатимомаб                                   | CD19<br>CAR T-клетки                |
| Механизм действия | АЗКЦ, КЗЦ, АЗКФ, лимитированный апоптоз                                | АЗКЦ (фукозилированные, активационный и ингибиторный Fc-рецептор), КЗЦ, АЗКФ, лимитированный апоптоз | Усиление АЗКЦ (афукозилированный участок Fc), АЗКФ, КЗЦ, апоптоз       | IgG: ТЗКЦ, кластеризация CD3<br>IgM: АЗКЦ, КЗЦ | ТЗКЦ                                |
| Ограничения       | Низкая деплеция В-клеток в тканях, гетерогенность клинического эффекта | Низкая деплеция В-клеток в тканях, гетерогенность клинического эффекта                               | Низкая деплеция В-клеток в тканях, гетерогенность клинического эффекта | Нежелательные реакции: СВЦ, ICANS              | СВЦ, ICANS; очень высокая стоимость |
| Регистрация       | РА, СВ-АНЦА, ВП  | РС   | Нет  | Нет  | Нет                                 |

**Примечание:** ТКЭ – Т-клеточные энгейджеры; CAR – chimeric antigen receptor; МАТ – моноклональные антитела; АЗКЦ – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность; КЗЦ – комплемент-зависимая цитотоксичность; АЗКФ – антитело-зависимый клеточный фагоцитоз; ТЗКЦ – Т-зависимая клеточная цитотоксичность; СВЦ – синдром высвобождения цитокинов; ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; РА – ревматоидный артрит; СВ-АНЦА – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; ВП – вульгарная пузырчатка; РС – рассеянный склероз

(АРА). В целом АНА обнаруживаются у 95% пациентов, входят в классификационные критерии ССД, ассоциируются с определенными клиническими фенотипами и молекулярными эндотипами ССД [14] и нередко обнаруживаются до клинической манифестации заболевания [15] (табл. 1).

Привлекают внимание так называемые «функциональные» аутоантитела, реагирующие со эндотелиальными клетками, клеточными рецепторами (ангиотензин II типа I, эндотелина А, G-белок), тромбоцитарным фактором роста, компонентами внеклеточного матрикса (фибрилларин, матриксные металлопротеиназы), которые (в отличие от «склеродермических» аутоантител) не являются специфичными для ССД, но могут играть важную роль в иммунопатогенезе заболевания [12]. По данным PWAS (protein-wide autoantibody screening) с использованием белковых микрочипов, позволяющих определять аутоантитела к 13 455 аутоантигенам человека (90% транскриптома) [16, 17], в сыворотках пациентов с ССД выявляются 58 типов патогенетически значимых «функциональных» аутоантител, реагирующих с мембранными белками, транспортерами, рецепторами, сопряженными с G-белком [18, 19].

## 2. Анти-В-клеточная терапия

Несмотря на то, что патогенетические механизмы ССД, связанные с дисрегуляцией В-клеток и гиперпродук-

цией аутоантител, изучены недостаточно, анти-В-клеточная терапия рассматривается как одно из перспективных направлений фармакотерапии этого заболевания [7, 20].

### 2.1. Моноклональные антитела к В-клеткам

В спектре лекарственных препаратов, обладающих анти-В-клеточными эффектами, ведущее место занимает ритуксимаб (РТМ) – химерные моноклональные антитела (МАТ) к трансмембранному В-клеточному белку CD20, индуцирующие истощение (деплецию) В-клеток [21–24]. РТМ (и его биоаналоги) зарегистрированы для лечения ревматоидного артрита, системных васкулитов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, вульгарной пузырчатки и репозиционирован для лечения (off-label) более 100 аутоиммунных заболеваний (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях [25].

Наряду с РТМ, разработаны МАТ к CD20 «второго поколения» (окрелизумаб, офатамумаб, велтузумаб) и «третьего поколения» (обинутузумаб), обладающие низкой иммуногенностью и длительным периодом полувыведения, что обеспечивает более выраженную по сравнению с РТМ деплецию В-клеток [24, 26], а в последние годы – CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточная терапия [27] (табл. 2).

По механизму деплеции В-клеток МАТ к CD20 условно подразделяются на две основные категории – тип I

и тип II. МАТ типа I (РТМ, окрелизумаб и офатумумаб) связываются с CD20, локализованным в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и C1q-компонентом комплемента, индуцируют комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ) и в меньшей степени – антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). МАТ типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связываются с C1q, но являются сильными «индукторами» клеточного апоптоза. Обинутузумаб – гуманизированные МАТ к CD20 – содержит гликированный участок в Fc-фрагменте МАТ, обладающий высокой афинностью к FcγRIII, экспрессирующемуся на мембране естественных киллерных (ЕК) клеток, макрофагов, нейтрофилов, что обеспечивает более выраженную деплецию В-клеток.

Напомним, что выбор мишени для МАТ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания проходят несколько стадий, характеризующихся экспрессией определенных мембранных белков. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-клеток и отсутствует на стволовых, «ранних» пре-В-клетках и плазматических клетках (ПК). CD20 участвует в регуляции внутриклеточной концентрации Ca<sup>++</sup> (инфлюкс ионов Ca<sup>++</sup> через клеточную мембрану), контролирующей активацию В-клеток. Введение РТМ не отменяет регенерацию В-клеток и не влияет на синтез естественных антител, а CD20 не высвобождается с мембраны В-клеток и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы препятствовать взаимодействию РТМ с В-клетками. РТМ индуцирует пространственную реорганизацию CD20, приводящую к деплеции В-клеток, которая реализуется за счет трех взаимосвязанных механизмов: каспазо-зависимый и каспазо-независимый апоптоз; КЗЦ, связанная с активацией комплемента и формированием мембрано-атакующего комплекса, приводящего к лизису клеток; АЗКЦ, индуцируемая при связывании РТМ с FcγRIII ЕК-клеток, приводящая к высвобождению перфорина и гранзима В, образующих поры в мембране В-клеток, и FcγR-зависимой активацией макрофагов. Эффекты РТМ в отношении В-клеточного иммунитета опосредованы модуляцией антиген-презентирующей функции В-клеток, подавлением синтеза «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли (ФНО) α и др., «патогенных» аутоантител, восстановлением функциональной активности Т-регуляторных (Трег) клеток, нормализацией гликозилирования Fc- и Fab-фрагментов IgG в направлении «антивоспалительного» потенциала аутоантител и др. Независимо от типа аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к почти полной (>90%) деплеции В-клеток в циркуляции, уровень которых восстанавливается в течение 6–10 мес. Скорость и выраженность этого процесса, определяющего клиническую эффективность терапии РТМ, варьирует у пациентов и при различных аутоиммунных заболеваниях.

Данные, касающиеся биологических характеристик РТМ, его эффективности при САРЗ [23, 24, 28, 29] и ССД [20, 30–34], суммированы в наших предыдущих публикациях и обзорах других авторов.

По данным метаанализа, лечение РТМ ССД ассоциируется с улучшением показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (средняя разница – 3,3;

95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,37–5,90) и модифицированного кожного счета Роднана (МКСР) (–7,01; 95% ДИ: 11,46–2,56) через 24–48 нед. терапии [34]. Получены данные об эффективности терапии РТМ в отношении ЛАГ, проявляющейся в улучшении показателей теста 6-минутной ходьбы (25,9±8,8 в группе РТМ и 0,4±7,7 в группе контроля) [35]. Важное значение имеют результаты наших исследований, свидетельствующие об эффективности наших исследований, свидетельствующие об эффективности терапии при ССД российского биоаналога РТМ – Ацеллбия (ВЮСАД, Россия) [32].

Выше уже обсуждались данные, касающиеся использования белковых микрочипов для определения спектра «функциональных» аутоантител при ССД [18]. В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) DESIRES (фаза II) [36, 37] было установлено, что клиническая эффективность терапии РТМ ассоциировалась с высоким базальным уровнем «функциональных» аутоантител и снижением их уровня на фоне терапии. Результаты экспериментальных исследований у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием свидетельствуют о том, что деплеция В-клеток в «пре-аутоиммунный» период болезни оказывает глобальное нормализующее влияние на нарушенный иммунный гомеостаз и замедляет развитие системного аутоиммунитета [38], что обосновывает проведение анти-В-клеточной терапии в «пре-склеродермической» стадии заболевания [39]. Представляют интерес полученные нами данные о снижении уровня АТА и более высокой эффективности РТМ у пациентов с АТА-позитивным субтипом ССД [31]. У пациентов с диффузной формой ССД, получавших РТМ в течение 5 лет, увеличение ФЖЕЛ и уменьшение кожного счета коррелировали со снижением титров антинуклеарного фактора (АНФ) и АТА [40]. Временная отмена РТМ приводила к нарастанию уровня АТА и прогрессированию кожного фиброза, а возобновление терапии – к положительной динамике клинических проявлений ССД. По данным другого исследования, у пациентов с ССД, получивших терапию РТМ, отмечено снижение уровня АНФ и «склеродермических» аутоантител, что коррелировало с положительной динамикой активности ССД и уменьшением кожного фиброза [41]. Поскольку на фоне лечения РТМ уменьшение титров АТА не ассоциируется с параллельным снижением концентрации IgM- и IgG антител к вирусу Эпштейна – Барр [40], это свидетельствует об относительной специфичности эффекта РТМ в отношении подавления синтеза «склеродермических» аутоантител. Обнаружена связь между прогрессированием ССД и увеличением концентрации АТА как IgG-, так и IgM-изотипов, в то время как выявление только IgG АТА не коррелировало с тяжелым течением заболевания [42], титры IgG АТА не зависели от активности ССД, в то время как титры IgM АТА существенно колебались в сторону как повышения, так и снижения. Это может отражать развитие двух типов иммунного ответа к Топо I при ССД, первый из которых связан с Т-клеточной активацией длительно живущих ПК, синтезирующих IgG АТА в отсутствии дополнительных антигенных стимулов, а второй обусловлен перманентной активацией Toll-подобных рецепторов короткоживущих ПК, синтезирующих IgM АТА, и более адекватно отражает текущий иммуновоспалительный процесс. Однако природа внешних стимулов, индуцирующих активацию Toll-подобных рецепторов, не ясна

и требует специального изучения. На основании этих данных можно предположить, что точкой приложения РТМ при ССД является субпопуляция аутологичных аутоантитело-синтезирующих короткоживущих В-клеток с фенотипом CD20<sup>+</sup> CD19<sup>med+</sup> IgD-CD27<sup>hi</sup> CD39<sup>hi</sup> и/или активированных «переключенных» (switch) В-клеток памяти (CD19<sup>+</sup> IgD-CD27<sup>+</sup> CD38-CD95<sup>+</sup>) [43], которые «чувствительны» к деплеции РТМ [44]. Примечательно, что увеличение уровня этих В-клеток в периферической крови ассоциируется с высокой концентрацией АТА и развитием легочного фиброза [43]. Другой потенциальный механизм действия РТМ может быть связан с подавлением Т-клеточного иммунного ответа. Уровень аутореактивных к Топо 1 CD4<sup>+</sup> Т-клеток выше у пациентов с ССД, в сыворотках которых были обнаружены АТА, чем у пациентов с отрицательными результатами определения АТА [45]. При этом Топо 1+ Т-клетки имеют Th17-«провоспалительный» фенотип, а увеличение их уровня ассоциируется с развитием ИЗЛ, снижением ФЖЕЛ и диффузионной способности легких (ДСЛ). В связи с этим представляют интерес данные о том, что при ИВРЗ экспрессия CD20 наблюдается не только на В-клетках, но и на Т-клетках [46] и Th17-клетках [47], а РТМ индуцирует деплецию Т-клеток [46], Th17-клеток и подавлением Th17-клеточного иммунного ответа, проявляющегося снижением синтеза ИЛ-22 и ИЛ-17 [48]. Поскольку у пациентов с ССД синтез ИЛ-6 Топо 1-специфичными Т-клетками участвует в активации и продукции АТА аутологичными В-клетками [49], можно предположить, что снижение уровня АТА на фоне лечения РТМ может быть связано с деплецией В-клеток, синтезирующих ИЛ-6 [50, 51]. Следует напомнить, что ИЛ-6 обладает выраженной «профибротической» активностью [52], а его ингибция рассматривается как перспективный метод терапии ССД [53–59]. Можно предположить, что терапия РТМ особенно эффективна при субтипе ССД, ассоциирующемся с гиперпродукцией АТА.

Особый интерес представляет применение при ССД нового отечественного препарата дивозилимаб (divozilimab), представляющего собой гуманизированные МАТ к CD20 (IgG1) с модифицированной схемой гликозилирования, заключающейся в получении нефукозилированного антитела (BIOCAD, Россия). Благодаря отсутствию корового фукозилирования Fc-фрагмента дивозилимаб обладает повышенным сродством к FcγRIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности ЕК-клеток, макрофагов и моноцитов [60]. По сравнению с РТМ дивозилимаб, относящийся к III поколению анти-CD20 антител, более эффективно индуцирует АЗКЦ и АЗКФ. В рамках клинического исследования LIBERIUS была доказана эффективность дивозилимаба (по сравнению с плацебо) при лечении пациентов с ССД в отношении поражения кожи ( $p < 0,0001$ ), а также улучшения легочной функции и тенденции к снижению числа пациентов с высоким уровнем АТА [61].

Потенциальной «мишенью» для анти-В-клеточной терапии является CD19, мембранная экспрессия и функциональная активность которого отличаются от CD20. CD19 экспрессируется на всех популяциях CD20-позитивных В-клеток, а также CD20-негативных пре-В клетках, CD20-негативных плазмаблестах и CD20-негативных ПЛ. CD19-гликопротеин, образующий мультимолекулярный комплекс с CD21 и CD81, участвующий

в регуляции порога и интенсивности сигнализации В-клеточных рецепторов, влияя тем самым на дифференцировку В-клеток, синтез антител и формирование В-клеток памяти. CD19<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup> ПК обладают более высокой способностью к пролиферации, чем CD19-CD20<sup>-</sup> ПК. При САРЗ, включая ССД, наблюдается усиление экспрессии и функциональной активности CD19 [62], а генетические дефекты CD19 ассоциируются с развитием первичного иммунодефицита [63], усилением экспрессии CD19 и определенными фенотипами ССД [64]. На лабораторной модели ССД было показано, что лигирование CD19 индуцирует усиление фосфорилирования тирозина и выброс Ca<sup>++</sup>, обеспечивающих сигнализацию В-клеток, а ослабление экспрессии CD19 предотвращает развитие склероза кожи и фиброза легких [65]. В настоящее время разработаны гуманизированные МАТ (инебилизумаб) и полностью человеческие МАТ (обекселимаб) к CD19. Инебилизумаб продемонстрировал эффективность при заболеваниях спектра оптического нейромиелита, в том числе резистентных к РТМ [66, 67], но в РПКИ (фаза II) обекселимаба при СКВ были получены отрицательные результаты [68]. По данным РПКИ фазы I, у пациентов с ССД терапия обекселимабом вызывает выраженную деплецию В-клеток и хорошо переносится, однако данные об его эффективности при ССД отсутствуют [69]. Недавно разработаны МАТ к CD19 (LY3541860), не вызывающие деплецию, но ингибирующие активацию, пролиферацию и дифференцировку В-клеток памяти в плазмаблесты, которые продемонстрировали высокую эффективность на экспериментальных моделях В-клеточных аутоиммунных заболеваний [70].

В перспективе представляет интерес применение нового класса препаратов, так называемых би-специфических Т-клеточных энгейджеров (bispecific T-cell engager), связывающихся с CD19 на В-клетках и CD3, экспрессирующийся на Т-клетках, в результате чего формируется «иммунологический синапс», позволяющий активированным CD3<sup>+</sup> Т-клеткам вызывать деплецию аутореактивных В-клеток [71, 72]. В настоящее время би-специфические МАТ (блинатумомаб) используются для лечения В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Описана пациентка (35 лет) с тяжелой быстро прогрессирующей АТА-позитивной формой ССД, характеризующейся выраженным феноменом Рейно, кожными язвами и диффузным поражением кожи, несмотря на лечение высокими дозами циклофосфамида (ЦФ), у которой на фоне инфузии блинатумомаба отмечена выраженная деплеция В-клеток и положительная динамика клинических симптомов [73].

## 2.2. CAR-T-клеточная терапия

Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с применением CAR-T-клеточной терапии [27, 74–76], разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей [77]. Напомним, что CAR-T-клетки экспрессируют генно-инженерный CD19 клеточный рецептор, представляющий собой одноцепочечный вариативный фрагмент антител (scFv, single-chain variable fragment), взаимодействующий с CD19 В-клеток. В отличие от МАТ, CD19 CAR-T-клетки совмещают распознавание клеточного антигена-мишени и эффекторную функцию, вызывающую деплецию В-клеток, независимо от АЗКЦ и КЗЦ, активно мигрируют в органы-мишени, что обеспечивает эффективную деплецию

В-клеток как в кровяном русле, так и в лимфатических узлах и тканях [78]. Хотя клиническая эффективность терапии РТМ при САРЗ в определенной степени коррелирует с выраженностью деплеции В-клеток в периферической крови, однако на фоне лечения этим препаратом не наблюдается значимой деплеции В-клеток в лимфатических узлах и тканях [79]. Предполагается, что недостаточная эффективность терапии РТМ (а возможно, и другими МАТ к В-клеткам) может быть связана с персистенцией «аутоиммунных» В-клеток в зоне локальной иммунной активации (immunological niches), не доступной для взаимодействия с МАТ [80–83], а также с участием в развитии аутоиммунной патологии коротко живущих и длительно живущих ПК, не экспрессирующих CD20. Кроме того, необходимо принимать во внимание ряд биологических факторов, нивелирующих способность МАТ к В-клеткам, в первую очередь РТМ, индуцировать деплецию В-клеток. К ним относятся интернализация РТМ, дефицит компонентов комплемента и функциональной активности ЕК-клеток и макрофагов, синтез нейтрализующих анти-лекарственных антител и др. Например, при СКВ развитие РТМ-индуцированной АЗКЦ, коррелирующее с выраженностью деплеции В-клеток и эффективностью терапии, ассоциируется с полиморфизмом FcγRIII-макрофагов и ЕК-клеток (генотип FCGR3A) [84].

В настоящее время получены предварительные данные об эффективности CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с ССД (табл. 3)

Особый интерес представляют данные об эффективности и безопасности CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с ССД, наблюдавшихся в Университетской клинике (Эрланген, Германия) под руководством профессора Д. Шетта [85]. В исследование было включено 6 пациентов с диффузной кожной ССД (4 мужчины, 2 женщины; средний возраст 42 (35–53) года). Средняя длительность заболевания (начиная с развития феномена Рейно) составила 36 мес. Показаниями для проведения CD19 CAR-T-клеточной терапии был риск прогрессирования ИЗЛ, застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности, отсутствие эффекта стандартной иммуносупрессивной и антифиброзной терапии. У всех пациентов имело место поражение кожи; среднее значение МКСР составило 26 (18–34) и ИЗЛ, подтвержденное компьютерной томографией

высокого разрешения (КТ-ВР). Среднее значение ДСЛ составило 48% (34–60%). У одной пациентки за 6 мес. до начала CD19 CAR-T-клеточной терапии имел место склеродермический почечный криз, у 3 пациентов наблюдалось поражение сердца. У всех пациентов в сыворотке выявлялись «склеродермические» антитела, у 1 – АРА (субъединица RP11), у 5 – АТА.

После проведения CD19 CAR-T-клеточной терапии отмечено снижение активности ССД по индексу EUSTAR (The European Scleroderma Trials and Research group) на 47,5% или на 2,1 (1,6–3,4) пункта, значений МКСР – на 31% или 8 (7–13) пунктов. Не отмечено прогрессирования органных проявлений ССД в среднем в течение 487 (342–585) дней проспективного наблюдения и улучшения индекса ACR-CRIS (American College of Rheumatology Composite Response Index). При исследовании легких (КТ-ВР) отмечено уменьшение симптомов «матового стекла», ассоциирующихся с активностью ИЗЛ при ССД. Распространенность ретикулярных изменений легочного рисунка, отражающего ремоделирование фиброзной ткани, оставалась стабильной. Это свидетельствует о способности CD19 CAR-T-клеточной терапии предотвращать прогрессирование ИЗЛ при ССД. В то же время следует принимать во внимание, что хотя прогрессирующее течение ИЗЛ наблюдается у большинства пациентов с ССД, у части из них отмечаются периоды спонтанной стабилизации поражения легких, не связанные с терапией [89]. Не отмечено ухудшения показателей фракции выброса левого желудочка, однако базальный уровень этого показателя у всех пациентов был в пределах нормы. Отмечена быстрая положительная динамика МКСР, выраженности дигитальных язв и снижение титров АНА (в среднем в 10 раз в течение 3 мес.), АТА (на 90%) и исчезновение АРА (у 1 пациентки), полная периферическая деплеция В-клеток (к концу первой недели), сохранявшаяся в течение 57–184 дней.

Представляют интерес данные W. Merkt и соавт. [86], применивших CD19 CAR-T-клетки «третьего поколения» (CD3ζ, CD28, 41BB) у пациентки 38 лет с АТА-позитивной ССД с быстропрогрессирующей неспецифической интерстициальной пневмонией, не контролирующейся ЦФ, МФМ и антифиброзным препаратом нинтеданибом. Развитие клинического эффекта наблюдалось медленно, что послужило основанием для продолжения терапии МФМ

**Таблица 3.** Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии при системной склеродермии

| Авторы               | Характеристика пациентов | Основные клинические проявления и предшествующая неэффективная терапия   | Результаты   |
|----------------------|--------------------------|--|--|
| Auth J. et al. [85]  | 6 (4 М, 2 Ж)             | Диффузная ССД, ИЗЛ, фиброз миокарда (3); феномен Рейно (6).<br>Лечение: ГК (2), ГХ (1), МТ (2) и МФМ (6), РТМ (3), ЦФ (2), ТЦЗ (1), НИН (1).                 | Регрессия кожного фиброза, уменьшение выраженности и стабилизация ИЗЛ, снижение титров АНФ, АТА, АРА |
| Merkt W. et al. [86] | 1 (Ж, 38 лет)            | ССД-ИЗЛ, прогрессирующий фиброз легких, кожный фиброз (анти-Sc170+)<br>Лечение: ЦФ, МФМ, нинтеданиб.   | Регрессия кожного фиброза, КТ-признаков легочного фиброза; снижение титров АНФ                       |
| Feng J. et al. [87]  | 3 (фаза I)               | Рефрактерная ССД   | Уменьшение КТ-признаков легочного фиброза  |
| Henes J. et al. [88] | 3 (1 М, 2 Ж)             | Лимитированная ССД (2), диффузная ССД (1), поражение легких (3), сердца (1), ЖКТ (1).<br>Лечение: МФМ (2), РТМ (1), МТ (1), ЦФ (1), ТЦЗ (1), НИН (1), АТГСК. | Регрессия кожного фиброза, улучшение функции легких  |

**Примечание:** М – мужчины; Ж – женщины; ССД – системная склеродермия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ГК – глюкокортикоиды; ГХ – гидроксихлорохин; МТ – метотрексат; МФМ – микофенолата мофетил; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид; ТЦЗ – тоцилизумаб; НИН – нинтеданиб; АНФ – антинуклеарный фактор; АТА – антитела к топоизомеразе; АРА – антитела к РНК-топоизомеразе III; КТ – компьютерная томография; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

и нинтеданибom. Через 6 мес. отмечено уменьшение кожного фиброза, регрессия легочного фиброза (КТ-ВР), активации фибробластов по данным  $^{68}\text{Ga}$ -FA-PI-PET/CT (68Ga-fibroblast activation protein-inhibitor positron emission tomography), отражающей выраженность фиброза, нормализация концентрации С-реактивного белка, тропонина Т, титров АНА и АТА. Положительный эффект сохранялся в течение 11 мес. Установлено также, что CD19 CAR-T-клеточная терапия приводила к положительной динамике уровня CD16<sup>+</sup> ЕК-клеток и CD16-активирующих АТА иммунных комплексов, участвующих в патогенезе ССД и ИЗЛ [90, 91].

### 3. Обсуждение

Данные клинических исследований, свидетельствующие об эффективности РТМ при ССД, послужившие основанием для включения этого препарата в международные и национальные рекомендации по лечению ССД [92–96], не только имеют большое клиническое значения, но и позволяют расширить представления о дисфункции В-клеток как фундаментального механизма, определяющего взаимосвязь между патологией иммунной системы, фиброзом и васкулопатией. В то же время патогенетические механизмы ССД весьма разнообразны, а показания к анти-В-клеточной терапии в целом и к ее интенсификации с использованием CAR-T-клеточной терапии носят предварительный характер и основаны на субъективном мнении исследователей.

Следует особо подчеркнуть, что наряду с анти-В-клеточной терапией, эффективный метод лечения ССД связан с блокированием ИЛ-6 с использованием МАТ [53]. При оценке В-клеточного молекулярного «автографа» в биоптатах легочной ткани с использованием секвенирования РНК у пациентов с ССД-ИЗЛ, выделено две группы пациентов – с высоким и низким содержанием В-клеточных транскриптов [97]. Пациенты были разделены на две группы, получавшие терапию РТМ или МАТ к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаб; ТЦЗ). Исходные значения ФЖЕЛ не зависели от содержания В-клеток и не отличались у пациентов с ССД, получавших ТЦЗ или РТМ ( $p=0,52$ ). Однако положительная динамика ФЖЕЛ у пациентов с низким содержанием В-клеток была более выражена на фоне лечения ТЦЗ (63%), чем на фоне лечения РТМ (36%) ( $p=0,035$ ), а у пациентов с высоким содержанием В-клеток, напротив, эффективность в отношении динамики ФЖЕЛ у пациентов, получавших РТМ (70%), была выше, чем у пациентов, получавших лечение ТЦЗ (21%;  $p=0,021$ ). По данным другого исследования, более высокая эффективность РТМ по сравнению с ТЦЗ в отношении прогрессирования кожного фиброза ассоциировалась с низким содержанием плазмобластов в периферической крови ( $p=0,0033$ )

и не зависела от содержания эффекторных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, Th1-, Th17- и CD16<sup>+</sup> ЕК-клеток [56]. Примечательно, что при ревматоидном артрите, для лечения которого с успехом применяются РТМ и МАТ к ИЛ-6, установлена связь между особенностями патотипа синовиальной ткани в отношении содержания В-клеток и эффективностью анти-В-клеточной терапии и ТЦЗ [98, 99]. При ССД снижение концентрации ИЛ-6 на фоне иммуносупрессивной терапии ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой ФЖЕЛ [55]. Установлено также, что увеличение концентрации АТА ассоциируется с эффективностью ТЦЗ в отношении динамики ФЖЕЛ [59]. Наконец, несмотря на положительные результаты CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с ССД, по данным экспериментальных исследований, у Fga-2-трансгенных мышей, рассматриваемых как «преклиническая» модель ССД, введение CD19 CAR-T-клеток ассоциируется с тяжелой токсичностью, проявляющейся в усилении отложения коллагена в легких, нарастании легочного фиброза, увеличении давления в правом желудочке и летальностью, несмотря на полное исчезновение CD19<sup>+</sup> В-клеток в периферической крови [100]. Предполагается, что поражение легких может быть связано с аккумуляцией CD19 CAR-T-клеток в легочной ткани, а инфузия МАТ к CD20 (и иммунодеплеция цитотоксическими препаратами) перед проведением CD19 CAR-T-клеточной терапии может снизить риск легочной токсичности. Применение МАТ к ИЛ-6 снижает риск нежелательных реакций CD19 CAR-T-клеточной терапии, включая синдром высвобождения цитокинов и ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) [101]. Кроме того, прогрессирование и неблагоприятный прогноз при ССД ассоциируются с биомаркерами (концентрация хемокинов CCL2, CCL8, CCL19, CXCL9, CXCL10, CXCL11), отражающими активацию синтеза интерферона (ИФН) типа I [102, 103], что позволяет обсуждать участие ИФН в иммунопатогенезе ССД. В связи с этим особенно большой интерес представляют данные о том, что эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии коррелирует с нормализацией показателей, отражающих активацию синтеза ИФН типа I при системной красной волчанке [104]. Все это вместе взятое диктует необходимость дальнейших исследований, направленных на персонализацию терапии ССД, изучение эффективности и безопасности комбинированной анти-В-клеточной и анти-ИЛ6-терапии.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Theofilopoulos AN, Kono DH, Vaccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18(7):716–724. doi: 10.1038/ni.3731
- 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
- Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(5):303–315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Beesley CF, Goldman NR, Taher TE, Denton CP, Abraham DJ, Mageed RA, et al. Dysregulated B cell function and disease pathogenesis in systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2023;13:999008. doi: 10.3389/fimmu.2022.999008

6. Melissaropoulos K, Iliopoulos G, Sakkas LI, Daoussis D. Pathogenetic aspects of systemic sclerosis: A view through the prism of B cells. *Front Immunol.* 2022;13:925741. doi: 10.3389/fimmu.2022.925741
7. Scaletti C, Pratesi S, Bellando Randone S, Di Pietro L, Campochiaro C, Annunziato F, et al. 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
8. van Oostveen WM, Huizinga TWJ, Fehres CM. Pathogenic role of anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis: Insights from other rheumatic diseases. *Immunol Rev.* 2024;328(1):265-282. doi: 10.1111/imr.13390
9. Chepy A, Bourel L, Koether V, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V. Can antinuclear antibodies have a pathogenic role in systemic sclerosis? *Front Immunol.* 2022;13:930970. doi: 10.3389/fimmu.2022.930970
10. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):86-99. [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
11. Chepy A, Collet A, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V. Autoantibodies in systemic sclerosis: From disease bystanders to pathogenic players. *J Transl Autoimmun.* 2025;10:100272. doi: 10.1016/j.jtauto.2025.100272
12. Rosa I, Romano E, Fioretto BS, Manetti M. Autoantibodies as putative biomarkers and triggers of cell dysfunctions in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2025;37(1):51-63. doi: 10.1097/BOR.0000000000001035
13. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, et al. Systemic sclerosis-specific antibodies: Novel and classical biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(3):412-430. doi: 10.1007/s12016-022-08946-w
14. Rouvière B, Le Dantec C, Bettacchioli E, Beretta L, Foulquier N, Cao C, et al.; PRECISESADS Clinical Consortium; PRECISESADS Metabolic Study Group. Stratification according to autoantibody status in systemic sclerosis reveals distinct molecular signatures. *Ann Rheum Dis.* 2024;ard-2024-225925. doi: 10.1136/ard-2024-225925
15. Burbelo PD, Gordon SM, Waldman M, Edison JD, Little DJ, Stitt RS, et al. Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214202. doi: 10.1371/journal.pone.0214202
16. Kuzumi A, Norimatsu Y, Matsuda KM, Ono C, Okumura T, Kogo E, et al. Comprehensive autoantibody profiling in systemic autoimmunity by a highly-sensitive multiplex protein array. *Front Immunol.* 2023;14:1255540. doi: 10.3389/fimmu.2023.1255540
17. Fukuda E, Tanaka H, Yamaguchi K, Takasaka M, Kawamura Y, Okuda H, et al. Identification and characterization of the antigen recognized by the germ cell mAb TRA98 using a human comprehensive wet protein array. *Genes Cells.* 2021;26(3):180-189. doi: 10.1111/gtc.12832
18. Matsuda KM, Ebata S, Iwadoh K, Kotani H, Hisamoto T, Kuzumi A, et al. Deciphering autoantibody landscape of systemic sclerosis through systems-based approach: Insights from a B-cell depletion clinical trial. *medRxiv.* 2024;07.30.24311212. doi: 10.1101/2024.07.30.24311212
19. Akbarzadeh R, Müller A, Humrich JY, Riemekasten G. When natural antibodies become pathogenic: Autoantibodies targeted against G protein-coupled receptors in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1213804. doi: 10.3389/fimmu.2023.1213804
20. Zugmaier G, Klinger M, Subklewe M, Zaman F, Locatelli F. B-cell-depleting immune therapies as potential new treatment options for systemic sclerosis. *Sclerosis.* 2025;3(1):5. doi: 10.3390/sclerosis3010005
21. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). *Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab.* Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
22. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
23. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
24. Robinson WH, Fiorentino D, Chung L, Moreland LW, Deodhar M, Harler MB, et al. Cutting-edge approaches to B-cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2024;15:1454747. doi: 10.3389/fimmu.2024.1454747
25. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal NJ. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *FASEB J.* 2024;38(5):e23536. doi: 10.1096/fj.202302259RR
26. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2022;12:788830. doi: 10.3389/fimmu.2021.788830
27. 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, Rummyantsev 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
28. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990
29. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol.* 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
30. 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
31. Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, и др. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(1):57-63. [Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, et al. Anti-topoisomerase I antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):57-63 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63
32. Ananyeva LP, Garzanova LA, Desinova OV, Shayakhmetova RU, Starovoytova MN, Koneva OA, et al. The use of "Acellbia" — A biosimilar of rituximab in systemic sclerosis. *Dokl Biochem Biophys.* 2024;517(1):140-147. doi: 10.1134/S1607672924700844
33. Гарзанова ЛА. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):466-474. [Garzanova LA. Rituximab in the treatment of systemic scler-

- rosis. Literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):466-474 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-466-474
34. Macrea M, Ghazipura M, Herman D, Barnes H, Knight SL, Silver RM, et al. Rituximab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(2):317-327. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-055OC
  35. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger T, Pinckney A, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:209-221. doi: 10.1164/rccm.202009-3481OC
  36. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): A double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):e489-e497. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00107-7
  37. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): Open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):e546-e555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X
  38. Werner A, Schäfer S, Zaytseva O, Albert H, Lux A, Krištić J, et al. Targeting B cells in the pre-phase of systemic autoimmunity globally interferes with autoimmune pathology. *iScience*. 2021;24(9):103076. doi: 10.1016/j.isci.2021.103076
  39. Lescoat A, Bellando-Randone S, Campochiaro C, Del Galdo F, Denton CP, Farrington S, et al. Beyond very early systemic sclerosis: Deciphering pre-scleroderma and its trajectories to open new avenues for preventive medicine. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(11):e683-e694. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00212-6
  40. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, Meilinger M, Demel U, Stradner MH, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: A promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):519-520. doi: 10.3109/03009742.2015.1069888
  41. Bonroy C, Smith V, Descheppe E, De Keyser F, Devreese K. Specific antinuclear antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis are associated with improvement of skin thickening. *J Rheumatol*. 2016;43(1):247-249. doi: 10.3899/jrheum.150105
  42. Boonstra M, Bakker JA, Grummels A, Ninaber MK, Ajmone Marsan N, Wortel CM, et al. Association of anti-topoisomerase I antibodies of the IgM isotype with disease progression in anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1897-1904. doi: 10.1002/art.41403
  43. Simon D, Balogh P, Erdő-Bonyár S, Böröcz K, Minier T, Czirájk L, et al. Increased frequency of activated switched memory B cells and its association with the presence of pulmonary fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis patients. *Front Immunol*. 2021;12:686483. doi: 10.3389/fimmu.2021.686483
  44. Leandro MJ. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 1):S3. doi: 10.1186/ar3908
  45. Fava A, Cimbri R, Wigley FM, Liu QR, Rosen A, Boin F. Frequency of circulating topoisomerase-I-specific CD4 T cells predicts presence and progression of interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):99. doi: 10.1186/s13075-016-0993-2
  46. Wilk E, Witte T, Marquardt N, Horvath T, Kalipke K, Scholz K, et al. Depletion of functionally active CD20<sup>+</sup> T cells by rituximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3563-3571. doi: 10.1002/art.24998
  47. Eggleton P, Bremer E, Tarr JM, de Bruyn M, Helfrich W, Kendall A, et al. Frequency of Th17 CD20<sup>+</sup> cells in the peripheral blood of rheumatoid arthritis patients is higher compared to healthy subjects. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R208. doi: 10.1186/ar3541
  48. van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1507-1516. doi: 10.1002/art.30314
  49. Kuwana M, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of soluble and cell surface factors regulating anti-DNA topoisomerase I autoantibody production demonstrates synergy between Th1 and Th2 autoreactive T cells. *J Immunol*. 2000;164(12):6138-6146. doi: 10.4049/jimmunol.164.12.6138
  50. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz JD, Uchida J, Fujimoto M, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2006;169(3):954-966. doi: 10.2353/ajpath.2006.060205
  51. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spanò C, Angelucci C, Tolusso B, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: Safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R54. doi: 10.1186/ar2965
  52. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41420-021-00437-9
  53. Ананьева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):632-640. [Ananyeva LP. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):632-640 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640
  54. Shima Y. The benefits and prospects of interleukin-6 inhibitor on systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):294-301. doi: 10.1080/14397595.2018.1559909
  55. Volkman E, Tashkin D, Wilhalme H, Lyons M, Kim G, Goldin J, et al. C-reactive protein and interleukin-6: Potential biomarkers of disease activity and treatment response in systemic sclerosis-interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:723-724. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1374
  56. Kubo S, Satoh-Kanda Y, Todoroki Y, Kanda R, Tanaka H, Ueno M, et al. Effectiveness of rituximab and tocilizumab in managing skin fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:180. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1988
  57. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al.; focusSSced 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
  58. Ghazipura M, Macrea M, Herman D, Barnes H, Knight SL, Silver RM, et al. Tocilizumab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(2):328-337. doi: 10.1513/AnnalsATS.202301-056OC
  59. Goldman NR, Nihtyanova SI, Beesley CF, Wells AU, Denton CP, Renzoni EA, Mageed R, et al. Tocilizumab and rituximab for systemic sclerosis interstitial lung disease: A real-world cohort analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Jan 3:keaf006. doi: 10.1093/rheumatology/keaf006
  60. 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*. 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 I 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
  61. Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зюнова ЕВ, Елисеева ЛВ, и др. 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. [Ananyeva LP, Starovoytova MN, Gayduko-va IZ, Lukina GV, Zonova EV, Eliseeva LV, et al. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):158-167 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-158-167
62. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol*. 2000;165(11):6635-6643. doi: 10.4049/jimmunol.165.11.6635
63. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noessel CJ, van Tol MJ, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1901-1912. doi: 10.1056/NEJMoa051568
64. Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, et al. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):4002-4007. doi: 10.1002/art.20674
65. Tedder TF, Poe JC, Fujimoto M, Haas KM, Sato S. The CD19-CD21 signal transduction complex of B lymphocytes regulates the balance between health and autoimmune disease: Systemic sclerosis as a model system. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:55-90. doi: 10.1159/000082087
66. Frampton JE. Inebilizumab: First approval. *Drugs*. 2020;80(12):1259-1264. doi: 10.1007/s40265-020-01370-4
67. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: A review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs*. 2022;36(10):1133-1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7
68. Merrill JT, Guthridge J, Smith M, June J, Koumpouras F, Machua W, et al. Obixelimab in systemic lupus erythematosus with exploration of response based on gene pathway co-expression patterns: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2185-2194. doi: 10.1002/art.42652
69. Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, Flor A, Cimbora D, Patra K, et al. Safety and tolerability of an anti-CD19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: A phase I, randomized, placebo-controlled, escalating single-dose study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):131. doi: 10.1186/s13075-016-1021-2
70. Boyles JS, Sadowski D, Potter S, Vukojicic A, Parker J, Chang WY, et al. A nondepleting anti-CD19 antibody impairs B cell function and inhibits autoimmune diseases. *JCI Insight*. 2023;8(13):e166137. doi: 10.1172/jci.insight.166137
71. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol*. 2024;217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031
72. Perico L, Casiraghi F, Sônego F, Todeschini M, Corna D, Cerullo D, et al. Bi-specific autoantigen-T cell engagers as targeted immunotherapy for autoreactive B cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1335998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335998
73. Subklewe M, Magno G, Gebhardt C, Bücklein V, Szelinski F, Arévalo HJR, et al. Application of blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T-cell engager, in treating severe systemic sclerosis: A case study. *Eur J Cancer*. 2024;204:114071. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114071
74. Schett G, Mackensen A, Mouggiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
75. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol*. 2023;53(1):e2149675. doi: 10.1002/eji.202149675
76. Chung JB, Brudno JN, Borie D, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T cell therapy for autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(11):830-845. doi: 10.1038/s41577-024-01035-3
77. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: The history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1188049. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188049
78. Tur C, Eckstein M, Velden J, Rauber S, Bergmann C, Auth J, et al. CD19-CAR T-cell therapy induces deep tissue depletion of B cells. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):106-114. doi: 10.1136/ard-2024-226142
79. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahévas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: Successes, failures and future perspectives. *Kidney Int*. 2020;97(5):885-893. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025
80. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: Mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):917-925. doi: 10.1136/ard.2007.080960
81. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1503-1511. doi: 10.1111/ajt.12220
82. Anolik JH, Barnard J, Owen T, Zheng B, Kemshetti S, Looney RJ, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3044-3056. doi: 10.1002/art.22810
83. Ramwadhoebe TH, van Baarsen LGM, Boumans MJH, Bruijnen STG, Safy M, Berger FH, et al. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):1075-1085. doi: 10.1093/rheumatology/key428
84. Robinson JI, Md Yusof MY, Davies V, Wild D, Morgan M, Taylor JC, et al.; MATURA Consortia; MASTERPLANS Consortia. Comprehensive genetic and functional analyses of Fc gamma receptors influence on response to rituximab therapy for autoimmunity. *EBioMedicine*. 2022;86:104343. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104343
85. Auth J, Müller F, Völkl S, Bayerl N, Distler JHW, Tur C, et al. CD19-targeting CAR T-cell therapy in patients with diffuse systemic sclerosis: A case series. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(2):e83-e93. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00282-0
86. 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
87. Feng J, Hu Y, Chang AH, Huang H. Safety and efficacy of CD19 CAR-T cells for refractory systemic sclerosis: A phase I clinical trial. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):10335-10336. doi: 10.1182/blood-2022-169265
88. Henes J, Pecher AC, Hensen L, Klein R, Stanger A, Faul C, et al. anti-CD19 CAR T cell therapy in systemic sclerosis – experiences from Tuebingen in 3 patients. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:1038. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1746
89. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al.; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-227. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455
90. Cruz T, Jia M, Sembrat J, Tabib T, Agostino N, Bruno TC, et al. Reduced proportion and activity of natural killer cells in the lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(5):608-610. doi: 10.1164/rccm.202012-4418LE
91. Padilla CM, Valenzi E, Tabib T, Nazari B, Sembrat J, Rojas M, et al. Increased CD8+ tissue resident memory T cells, regulatory T cells and activated natural killer cells in systemic sclerosis lungs. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):837-845. doi: 10.1093/rheumatology/kead273
92. 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
93. 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

94. 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
95. Kayser C, Oliveira Delgado SM, Zimmermann AF, Horimoto AMC, Del Rio APT, de Souza Müller C, et al. 2023 Brazilian Society of Rheumatology guidelines for the treatment of systemic sclerosis. *Adv Rheumatol.* 2024;64(1):52. doi: 10.1186/s42358-024-00392-w
96. Denton CP, De Lorenzis E, Roblin E, Goldman N, Alcaccer-Pitarch B, Blamont E, et al. The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(11):2956-2975. doi: 10.1093/rheumatology/keae394
97. Hassani M, Elsonbaty A, Hetta H, Moshrif A. Rituximab VE H SUS tocilizumab in patients with systemic sclerosis: 52-week outcomes of a stratified biopsy-driven, open-label, randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(Suppl 1):179.1-180. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.190
98. Rivellese 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
99. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese 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
100. Avouac J, Cauvet A, Orvain C, Boulch M, Tilotta F, Tu L, et al. Effects of B cell depletion by CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells in a murine model of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(2):268-278. doi: 10.1002/art.42677
101. Caimi PF, Pacheco Sanchez G, Sharma A, Otegbeye F, Ahmed N, Rojas P, et al. Prophylactic tocilizumab prior to anti-CD19 CAR-T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Front Immunol.* 2021;12:745320. doi: 10.3389/fimmu.2021.745320
102. Hinchcliff M, Khanna D, De Lorenzis E, Di Donato S, Carriero A, Ross RL, et al. Serum type I interferon score as a disease activity biomarker in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2025 Mar 31:S2665-9913(24)00403-X. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00403-X
103. Di Donato S, Ross R, Karanth R, Kakkar V, De Lorenzis E, Bissell LA, et al. Serum type I interferon score for prediction of clinically meaningful disease progression in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2025 Jan 29. doi: 10.1002/art.43120
104. Wilhelm A, Chambers D, Müller F, Bozec A, Grieshaber-Bouyer R, Winkler T, et al. Selective CAR T cell-mediated B cell depletion suppresses IFN signature in SLE. *JCI Insight.* 2024;9(12):e179433. doi: 10.1172/jci.insight.179433

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

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

# 10 лет стратегии лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (treat-to-target SLE). Обсуждение текущих ограничений и доступные варианты ее внедрения в реальную клиническую практику

Е.А. Асеева<sup>1</sup>, С.К. Соловьев<sup>1</sup>, Е.А. Плетнев<sup>1</sup>, Г.М. Койлубаева<sup>2</sup>, Б.Г. Исаева<sup>3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3  
<sup>3</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» 050012, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 94  
<sup>4</sup>ГКП на ПХВ «Городской ревматологический центр» 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. урмангазы, 98/71

В январе 2013 г. по инициативе ведущих мировых ревматологов R.F. van Vollenhoven, J. Smolen, M. Mosca и M. Schneider стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» для системной красной волчанки (СКВ). В 2014 г. были опубликованы подготовленные этой группой рекомендации «Лечение СКВ до достижения цели». В статье обсуждаются проблемы внедрения стратегии в реальную клиническую практику и обсуждаются предполагаемые пути ее реализации, предложенные международными экспертами в 2025 г.: 5 основных принципов и 11 утверждений.

**Ключевые слова:** стратегия «лечение до достижения цели», СКВ, T2T

**Для цитирования:** Асеева ЕА, Соловьев СК, Плетнев ЕА, Койлубаева ГМ, Исаева БГ, Насонов ЕЛ. 10 лет стратегии лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (treat-to-target SLE). Обсуждение текущих ограничений и доступные варианты ее внедрения в реальную клиническую практику. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):229–238.

## TREAT-TO-TARGET SLE STRATEGY IN 10 YEARS: DISCUSSION OF CURRENT LIMITATIONS AND AVAILABLE OPTIONS FOR IMPLEMENTATION IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE

Elena A. Aseeva<sup>1</sup>, Sergey K. Solovyev<sup>1</sup>, Evgenii A. Pletnev<sup>1</sup>, Gulazik M. Koilubaeva<sup>2</sup>, Bakytsholpan G. Issayeva<sup>3</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>

In January 2013, at the initiative of the world's leading rheumatologists Ronald F. van Vollenhoven, Josef Smolen, Marta Mosca and Matthias Schneider, a project was launched to create the "Treat-to-Target" concept for systemic lupus erythematosus (SLE). In 2014, the group published recommendations "Treat-to-Target for SLE". The article discusses the problems of implementing the strategy in real clinical practice and discusses the proposed ways of its implementation, proposed by international experts in 2025: 5 basic principles and 11 statements.

Key words: Treat-to-Target SLE, T2T, SLE

**For citation:** Aseeva EA, Solovyev SK, Pletnev EA, Koilubaeva GM, Issayeva BG, Nasonov EL. Treat-to-target SLE strategy in 10 years: Discussion of current limitations and available options for implementation in real-world clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):229–238 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-229-238

### Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В январе 2013 г. по инициативе ведущих мировых ревматологов Рональда Ф. ван Волленховена (Ronald F. van Vollenhoven), Йозефа Смолена (Josef Smolen), Марты Моски (Marta Mosca) и Маттиаса Шнайдера (Matthias Schneider) стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» (T2T, Treat-to-Target) для СКВ. В 2014 г. были опубликованы подготовленные этой группой рекомендации «Лечение СКВ до дости-

жения цели» [2]. Они сформулированы в виде 4 основополагающих принципов и 11 основных рекомендаций. В 2015 г. вышел перевод этих рекомендаций на русский язык с комментариями российских экспертов по СКВ [3]. В 2025 г. отмечается десятилетие активного обсуждения принципов T2T на территории Российской Федерации. Как показывает международная и российская реальная практика клинической ревматологии, все еще остаются препятствия для широкого применения концепции T2T, в связи с чем возникла необходимость обсуждения результатов 10 лет реализации этой концепции.

С медленным ростом числа доступных методов лечения и накоплением информации о токсичности глюкокортикоидов (ГК), даже при использовании в низких дозах, все больше внимания уделяется оптимизации стратегии T2T для СКВ и модификации течения заболевания.

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic 720040, Kyrgyz Republic, Bishkek, Togoloka Moldo str., 3  
<sup>3</sup>Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov

050012, Republic of Kazakhstan, Almaty, Tole bi str., 94  
 4Almaty City  
 Rheumatological Center  
 050000, Republic of Kazakhstan, Almaty, Kurmanzany str., 98/71

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

**Поступила** 25.04.2025  
**Принята** 29.04.2025

Стратегия T2T подразумевает жесткий контроль (обычно посредством регулярных визитов пациента и последовательной корректировки лечения) для достижения заранее определенной и желаемой цели с помощью четырехэтапного процесса: 1) определение конкретной цели; 2) лечение, направленное на достижение этой цели; 3) регулярная оценка того, достигнута ли цель или значимое клиническое улучшение с момента последнего визита; 4) корректировка лечения для оптимального пути достижения цели при необходимости. Протокол стратегии лечения адаптируется в зависимости от активности заболевания и ответа на терапию. Следовательно, адекватный учет последних двух этапов имеет решающее значение в стратегии T2T. Основные цели лечения СКВ, согласно предложенной концепции, должны включать следующие аспекты: контроль активности заболевания; профилактика обострений; минимизация сопутствующей патологии, связанной с основным заболеванием и лечением; улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ). Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) включил в рекомендации по лечению СКВ 2019 г. и 2023 г. [4–6] определение низкой активности заболевания. Авторы обосновали свое определение низкой активности тем, что пациент в этом состоянии «чувствует себя хорошо», т. е. не имеет выраженных проявлений активности заболевания и негативных эффектов от лечения. Они сделали простое, но важное наблюдение: сложность оценки гетерогенной активности при активной СКВ уменьшается при снижении активности заболевания. Проще говоря, когда пациенты достигают определенного уровня активности заболевания они могут быть достаточно однородными, чтобы их можно было классифицировать как соответствующих пороговому значению низкой активности. Эксперты также подчеркнули, что как для врачей, так и для пациентов низкая активность заболевания неприемлема, если она сопровождается применением высоких доз ГК или токсическими эффектами иммунодепрессантов. Таким образом, было сделано предположение, что для определения низкой активности СКВ требуются как домены показателей активности, так и домены применяемой терапии.

В 2017 г. группой экспертов было представлено определение низкой активности СКВ (LLDAS, Lupus Low Disease Activity State), полученное с использованием консенсусной методологии [7]. Было предложено определять степень активности заболевания с использованием стандартного и хорошо известного в Российской Федерации индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [8], а также общей оценки состояния здоровья врачом (PGA, physician global assessment):

Низкая активность СКВ (LLDAS)

1. SLEDAI-2K  $\leq 4$ , исключая любые основные домены органов в SLEDAI.
2. Отсутствие новой активности заболевания.
3. Общая оценка состояния здоровья врачом (по шкале от 0 до 3)  $\leq 1$ .
4. Допускается прием преднизолона (или его эквивалента)  $\leq 7,5$  мг/день.
5. При стабильной дозе гидроксихлорохина и/или иммуносупрессантов, включая терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Ранее определение ремиссии при СКВ рисовало довольно мрачную картину. Так, в исследовании когорты пациентов с СКВ из Торонто при жестком определении ремиссии, требующем отсутствия клинической и иммунологической активности заболевания и отсутствия лечения в течение более 5 лет, она достигалась менее чем у 2% пациентов [9]. Очевидно, что такая низкая частота достижения ремиссии имеет мало пользы в повседневной клинической практике, а требование поддерживать ее в течение 5 лет практически невыполнимо в реальных условиях. Поэтому в 2021 г. было представлено определение ремиссии при СКВ (DORIS, definition of remission in SLE), окончательно принятое целевой группой, состоящей из представителей пациентов и специалистов по ревматологии, нефрологии, дерматологии и клинической иммунологии [10].

Ремиссия (DORIS):

1. Клинический домен SLEDAI-2K=0 независимо от серологии.
2. Отсутствие новой активности заболевания.
3. Общая оценка состояния здоровья врачом (0–3)  $\leq 0,5$ .
4. Допускается прием преднизолона (или эквивалента)  $\leq 5$  мг/день.
5. При стабильной дозе гидроксихлорохина и/или иммуносупрессантов, включая терапию ГИБП.

Несмотря на эти важные составляющие концепции, внедрение T2T в повседневную клиническую практику при СКВ остается на низком уровне, при этом реальные данные в значительной степени свидетельствуют о чрезмерном использовании ГК и неадекватном контроле заболевания [11]. Хорошо известно, что длительное применение ГК в высоких дозах связано с нарастанием повреждений органов, включая остеопоротические переломы, ишемическую болезнь сердца, катаракту, асептический некроз и инсульт [12, 13]. При исследовании когорты пациентов с СКВ, состоящей из 1874 человек, было показано, что использование ГК в дозе 20 мг/сут.

по преднизолону или более связано с пятикратным увеличением частоты сердечно-сосудистых событий [14]. Более того, G. Ruiz-Irastorza и соавт. [15] продемонстрировали, что с каждым увеличением дозы преднизолона на 10 мг/сут. наблюдается 11-кратное увеличение риска серьезных инфекций в дополнение к повышенному риску развития аваскулярного некроза и других многочисленных нежелательных явлений, связанных с воздействием высоких доз ГК. Повреждение органов при СКВ связано с повышенной смертностью [16], поэтому, согласно стратегии T2T и рекомендациям EULAR, минимизация дозы и, по возможности, полная отмена ГК считаются важными целями, к которым следует стремиться [4, 5]. Однако снижение дозы ГК менее 5 мг/сут. сложнее достигается у пациентов, терапия которых начата до 2000 г., в случаях высокой активности заболевания, а также при фенотипе СКВ, протекающей с преобладанием кожных и костно-мышечных проявлений заболевания [17]. В то же время исследование CORTICOLUP показало, что длительное применение преднизолона в дозе 5 мг/сут. в ремиссии снижает частоту обострений заболевания по сравнению с пациентами, у которых преднизолон был отменен ( $p=0,003$ ) [18]. С другой стороны, в ряде исследований подтверждается безопасность отмены ГК у пациентов с длительной ремиссией [19–22].

В 2025 г. группа из 23 экспертов по СКВ из Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона, Северной Америки, Латинской Америки и Африки при помощи консенсусного метода Делфи оценила трудности и разработала общие принципы практического внедрения T2T в повседневную клиническую практику [23], которые мы будем обсуждать в этой статье.

## Методы исследования

Опрос Delphi – это систематический процесс, включающий анкетирование, сбор и анализ данных для получения экспертного консенсуса по исследуемой проблеме. Этот интерактивный процесс включал группу экспертов, которую попросили оценить список утверждений с использованием числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ) в диапазоне от 1 (категорически не согласен) до 10 (полностью согласен) в течение максимум трех последовательных раундов. В каждом раунде Delphi предоставлялись анонимные и агрегированные ответы из предыдущих раундов. Все эксперты рассмотрели выбранные утверждения и указали свой уровень согласия (УС).

Качественные данные были выражены в виде чисел и процентов, а количественные – в виде медианы и межквартильного размаха (IQR, interquartile range). Согласно методологическим критериям отчетности по исследованиям Delphi, утверждения, набравшие 7–10 баллов по ЧРШ  $\geq 75\%$  экспертов, были отобраны, в то время как утверждения, набравшие 0–3 балла  $\geq 75\%$  экспертов, были отклонены. Утверждения, не достигшие этих заранее определенных уровней согласия, были условно включены в последующий раунд Delphi вместе с комментариями группы для повторного голосования и в конечном итоге отклонены, если не было достигнуто  $\geq 75\%$  согласия.

## Результаты

Группа экспертов согласовала 5 основных принципов (табл. 1) и 11 утверждений (табл. 2).

**Таблица 1.** Общие принципы практического внедрения T2T в реальную клиническую практику при системной красной волчанке

| Общие принципы T2T при СКВ   | Медиана УС (IQR) |
|--|------------------|
| 1 Стратегию T2T следует реализовать как можно раньше, в идеале начиная с момента постановки диагноза СКВ.  | 10 (0)           |
| 2 Выбор методов лечения должен соответствовать последним местным/международным рекомендациям.  | 10 (1)           |
| 3 Решения относительно реализации стратегии T2T должны приниматься совместно пациентом и врачом (т. е. совместное принятие решений).               | 10 (0)           |
| 4 В стратегию T2T следует включить немедикаментозные методы лечения и обучение пациентов.  | 10 (0)           |
| 5 Телемедицина и платформы с цифровой поддержкой могут использоваться в качестве дополнительных инструментов для содействия внедрению T2T при СКВ. | 9 (2)            |

**Примечание:** T2T – «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target); СКВ – системная красная волчанка; УС – уровень согласия; IQR – межквартильный размах (interquartile range)

**Таблица 2.** Утверждения относительно практического внедрения T2T в реальную клиническую практику при системной красной волчанке

| Утверждения  | Медиана УС (IQR) |
|--|------------------|
| 1 Основная цель стратегии T2T – достижение ремиссии как можно раньше после постановки диагноза (или обострения), в идеале – достижение медикаментозной ремиссии при СКВ без поражения почек к 6-му месяцу и при волчаночном нефрите к 12-му месяцу, а затем поддержание ремиссии в течение максимально возможного периода времени. | 10 (1)           |
| 2 Медикаментозная ремиссия определяется отсутствием клинической активности заболевания, суточной дозой преднизолона $\leq 5$ мг/сут. и стабильными или снижающимися дозами поддерживающей терапии, если таковая имеется.   | 10 (1)           |
| 3 Если медикаментозная ремиссия не достигается в течение заранее определенного периода времени: 1) следует оценить приверженность терапии; и 2) следует оптимизировать лечение.  | 10 (0)           |
| 4 В случае активного заболевания повторные визиты к врачу рекомендованы каждые 1–3 месяца в зависимости от типа и тяжести поражения органов.   | 10 (1)           |
| 5 При достижении медикаментозной ремиссии мы рекомендуем повторные визиты к врачу каждые 3–6 месяцев до достижения длительной ремиссии.  | 9.5 (1)          |
| 6 В случае подозрения на обострение заболевания следует как можно скорее провести медицинскую консультацию (при необходимости дистанционно) и соответствующим образом скорректировать лечение после оценки соблюдения терапевтического режима.   | 10 (0)           |

| Утверждения  | Медиана УС (IQR) |
|--|------------------|
| 7 Длительная ремиссия определяется как ремиссия, продолжающаяся 5 лет и более.   | 9 (3)            |
| 8 После достижения длительной ремиссии рекомендованы повторные визиты к врачу каждые 3–6 месяцев с учетом предшествующих поражений органов (например, волчаночного нефрита).                             | 9 (2)            |
| 9 При каждом посещении следует рассматривать возможность постепенного снижения дозы ГК.  | 10 (0)           |
| 10 У пациентов, находящихся в стадии ремиссии, следует рассмотреть возможность отмены ГК.  | 10 (0)           |
| 11 Возможность постепенного снижения дозы и последующей отмены базисных противовоспалительных препаратов следует оценивать у пациентов, находящихся в длительной ремиссии и ранее прекративших прием ГК. | 10 (1)           |

**Примечание:** УС – уровень согласия; IQR – межквартильный размах (interquartile range); T2T – «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target); СКВ – системная красная волчанка; ГК – глюкокортикоиды

### Общие принципы T2T при системной красной волчанке

#### 1. Стратегия T2T должна быть реализована как можно раньше, в идеале начиная с момента постановки диагноза СКВ (УС=10)

Раннее внедрение стратегии T2T дает шанс на достижение ремиссии и приводит к снижению риска необратимых повреждений органов (НПО), которые могут возникнуть на ранних этапах болезни [24, 25]. Неспособность достичь ремиссии или низкой активности в краткосрочной перспективе может дискредитировать потенциальные преимущества быстрого лечения и может привести к прогрессированию заболевания и нарастанию НПО.

#### 2. Выбор методов лечения должен соответствовать последним местным/международным рекомендациям (УС=10)

Макроэкономическая и социальная среда является важным фактором, определяющим пути пациентов и доступ к лечению, не только к ГИБП, но и к другим дорогостоящим лекарствам [26]. Во многих системах здравоохранения пациенты с СКВ должны напрямую платить за консультации специалистов, лабораторные анализы и терапию, что является сильным ограничивающим фактором при внедрении T2T не только в Российской Федерации, Киргизии и Казахстане, но и в других странах [27].

#### 3. Решения относительно реализации стратегии T2T должны приниматься совместно пациентом и врачом (т. е. совместное принятие решений) (УС=10)

Совместное принятие решений – это «процесс, в котором пациенты и врачи работают вместе, чтобы создать план лечения, который объединяет основанную на фактических данных информацию, опыт врачей, а также предпочтения, ценности и цели пациентов» [28]. Это имеет решающее значение, поскольку плохая приверженность терапии широко распространена у пациентов с СКВ и в значительной степени определяет неблагоприятные исходы [29], в то время как было показано, что совместное принятие решений [30] повышает приверженность лечению. Поскольку пациенты с СКВ – это в основном молодые женщины, они не всегда согласны с назначением высоких доз ГК на длительный период; они также боятся за свою фертильную функцию принимая высокие дозы циклофосфана. Поэтому, безусловно, выбирая схемы лечения, врач должен исходить из пола, возраста больного и его дальнейших целей в жизни.

#### 4. В стратегию T2T следует включить немедикаментозные методы лечения и обучение пациентов (УС=10)

Недавно EULAR разработал рекомендации по нефармакологическому лечению СКВ с акцентом на улучшение КЖСЗ [31]. Немедикаментозное лечение СКВ

должно быть индивидуальным, ориентированным на человека и интерактивным. Оно должно не исключать, а, скорее, дополнять фармакотерапию. Пациентам следует объяснять важность отказа от курения, необходимости проведения защиты от воздействия ультрафиолетовых лучей и холода, особенно при кожных формах заболевания. Необходима разработка методик ЛФК для пациентов с СКВ, крайне важна работа с психотерапевтами и психиатрами, особенно у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами и усталостью.

#### 5. Телемедицина и платформы с цифровой поддержкой могут использоваться в качестве дополнительных инструментов для содействия внедрению T2T при СКВ (УС=10)

Опасения врачей, что телеконсультации и отсутствие физической оценки могут привести к недооценке активности заболевания и, как следствие, к недостаточному лечению, были развеяны в недавних исследованиях, показавших, что телеконсультации являются как безопасными, так и эффективными при СКВ [32, 33].

Организованные в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой телемедицинские консультации, референс центр по СКВ помогают пациентам из различных отдаленных регионов быстро получить высокотехнологическую медицинскую помощь, а врачам – разобраться в тактике лечения пациента и уточнить диагноз, что без соответствующих технологий было бы затруднительно. Создаваемые пациентами с СКВ и сочувствующими тематические группы и каналы на платформах «ВКонтакте», «Telegram», «Одноклассники», с одной стороны, приносят большую пользу: пациенты узнают о новых методах лечения и обсуждают эффективность и возможности получения лечения. С другой стороны, нередко в этих группах ставятся диагнозы там, где их нет, отговаривают от лечения ГИБП и побуждают к другим необоснованным действиям, что недопустимо. Поэтому, бесспорно, в этих группах должны быть зарегистрированы ревматологи, которые должны препятствовать распространению ошибочной информации. Более инициативным решением будет создание собственных групп на различных популярных интернет-платформах с участием ведущих специалистов по различным ревматологическим проблемам, в том числе и по СКВ.

#### Утверждения относительно практического внедрения T2T в реальную клиническую помощь при СКВ

На рисунке 1 представлен алгоритм, иллюстрирующий стратегию T2T для практического применения при СКВ.

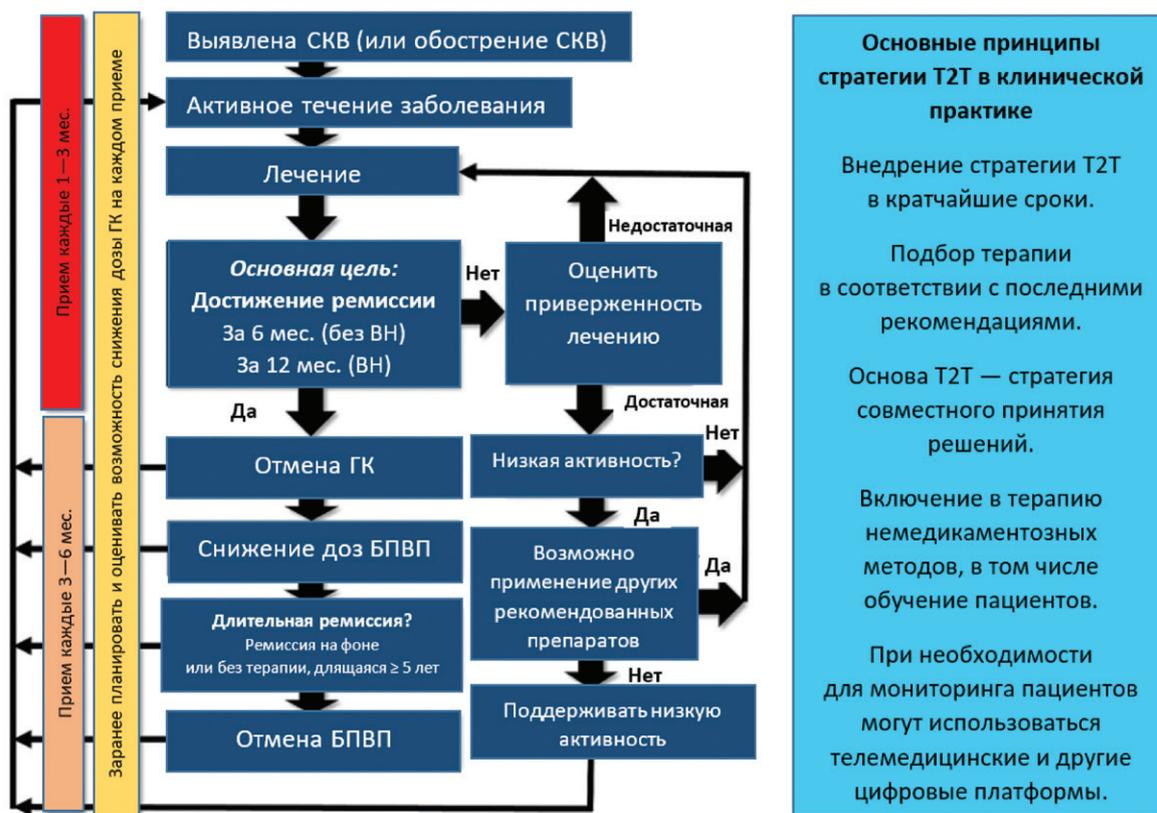


Рис. 1. Обобщенная стратегия T2T для практического применения при системной красной волчанке (СКВ): ВН – волчаночный нефрит; БПВП – базисные противовоспалительные препараты

Утверждение № 1. Основная цель стратегии T2T – достижение ремиссии как можно раньше после постановки диагноза (или обострения), в идеале – достижение медикаментозной ремиссии при СКВ без поражения почек к 6-му месяцу и при волчаночном нефрите к 12-му месяцу, а затем поддержание ремиссии в течение максимально возможного периода времени (УС=10).

Как указано в рекомендациях EULAR 2023 г. [5] и рекомендациях GLADEL (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)/PANLAR (Pan-American League of Associations of Rheumatology) 2018 г. [34], лечение СКВ должно быть направлено на достижение ремиссии заболевания, предотвращение нарастания повреждений и минимизацию неблагоприятных реакций лекарств, а также на улучшение КЖСЗ. В связи с клинической неоднородностью СКВ до сих пор нет единого мнения относительно точного определения понятия ремиссии или состояния низкой активности заболевания. Однако стоит отметить, что был накоплен значительный объем данных относительно преимуществ определения ремиссии DORIS и LLDAS для предотвращения обострений и повреждений, улучшения КЖСЗ, а также снижения смертности при СКВ [35–38]. Обсервационные исследования показали, что достижение ремиссии или LLDAS в течение 6 месяцев и дальнейшее поддержание этих состояний независимо позволяют сдерживать нарастание повреждений [25, 39]. У пациентов с ВН полный почечный ответ в течение 12 месяцев и устойчивая ремиссия предотвращают нарушение функции почек [40, 41]. С нашей точки зрения, в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации вполне достижимы как состояние LLDAS, так и ремиссия DORIS.

Утверждение № 2. Медикаментозная ремиссия определяется отсутствием клинической активности заболевания, суточной дозой преднизолона  $\leq 5$  мг/сут. и стабильными или снижающимися дозами поддерживающей терапии, если такая имеется.

В данном утверждении весьма важным моментом является указание на дозу преднизолона 5 мг/сут., при достижении которой мы можем говорить о ремиссии. Однако в клинической практике нередко встречаются ситуации, когда врачи говорят о ремиссии СКВ у пациента, получающего 15–20 мг преднизолона в сутки, при этом не снижая доз из-за страха последующего обострения.

Утверждение № 3. Если медикаментозная ремиссия не достигается в течение заранее определенного периода времени: 1) следует оценить приверженность терапии; и 2) следует оптимизировать лечение (УС=10).

Плохая приверженность лечению у пациентов с СКВ связана с более высокой активностью заболевания, риском обострений, госпитализаций и плохим почечным исходом [42].

Ряд исследователей считают анализ уровня гидроксихлорохина (ГХ) в цельной крови надежным, простым и объективным методом выявления пациентов с СКВ, не соблюдающих режим лечения [43]. По ряду причин вряд ли это возможно в условиях Российской Федерации. В первую очередь в связи с тем, что ГХ принимают порядка 40–60% пациентов с СКВ. Нередко, общаясь с пациентами, можно услышать, что врач отменил ГХ в связи с катарактой. Хотелось бы особо подчеркнуть, что катаракта ассоциирована с приемом ГК, особенно при длительной или высокодозной терапии. ГХ может вызывать ретинопатию.

Токсическое воздействие ГХ на сетчатку является в значительной степени дозозависимым. Частота возникновения ретинопатии при использовании доз до 6,5 мг/кг «идеальной» массы тела является небольшой. Превышение рекомендованной суточной дозы резко увеличивает риск развития ретинопатии. Что можно использовать в качестве альтернативы исследованию уровня препарата в крови? Бесспорно, общение с пациентом. Он должен полностью доверять врачу и его рекомендациям. Если у врача есть сомнения в будущей комплаентности пациента, то необходимо предлагать альтернативную терапию.

При анализе терапии, которая предлагается пациентам с СКВ в Российской Федерации, можно отметить, что она не всегда адекватна активности заболевания: по-прежнему в дебюте ВН стараются назначать ГК в дозе 60 мг/сут., редко используется трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия ГХ + ГК + цитостатики (цитостатики присоединяют к терапии достаточно поздно, а высокие дозы ГК — как можно раньше), врачи боятся снижать дозы ГК и тем более полностью их отменять. Возможно, утверждение клинических рекомендаций по лечению СКВ, подготовленных при участии Ассоциации ревматологов России и Минздрава, переломит сложившуюся ситуацию.

**Утверждение № 4. В случае активного заболевания повторные визиты к врачу рекомендованы каждые 1–3 месяца в зависимости от типа и тяжести поражения органов (УС=10).**

и

**Утверждение № 5. При достижении медикаментозной ремиссии повторные визиты к врачу рекомендованы каждые 3–6 месяцев до достижения длительной ремиссии (УС=9,5).**

и

**Утверждение № 6. В случае подозрения на обострение заболевания следует как можно скорее провести медицинскую консультацию (при необходимости дистанционно) и соответствующим образом скорректировать лечение после оценки соблюдения терапевтического режима (УС=10).**

Важно отметить, что исследования показали важность нормализации уровня комплемента и снижения протеинурии не менее чем на 25% после восьми недель индукционной терапии при ВН [44], а также достижения протеинурии <0,7–0,8 г/24 ч в течение одного года как маркера благоприятного прогноза [45]. Однако сопоставимых временных точек для контрольных визитов к врачу при других органоспецифических поражениях не существует. Данный пробел в знаниях необходимо устранить в будущих исследованиях. Более того, хоть основной целью терапии ВН является предотвращение дальнейшего снижения функции почек, до сих пор остаются несогласованными конечные точки и клинически значимые краткосрочные и долгосрочные цели терапии ВН [46]. Данные утверждения были приняты консенсусной группой на основании собственных наблюдений. Наш опыт ведения пациентов с СКВ согласуется со взглядами на мониторинг СКВ международных экспертов.

**Утверждение № 7. Длительная ремиссия определяется как ремиссия, продолжающаяся 5 лет и более (УС=9).**

Несколько формулировок ремиссии, в том числе DORIS, не допускают наличия клинической активности заболевания, однако в рамках этого допускаются прием ГК в дозе, эквивалентной ≤5 мг преднизолона в сутки, и стабильная терапия с использованием противомаларийных,

иммунодепрессивных препаратов или ГИБП [47]. Следует отметить, что минимальный срок для установления стабилизации заболевания у пациента все еще не описан. Также, хоть это и подразумевается косвенно, деэскалация лечения не включена в определение DORIS в явном виде. Международная группа обсуждала минимальный срок для установления длительной ремиссии и то, можно ли говорить о ремиссии на фоне лечения ГК как о длительной ремиссии. Поскольку в литературе отсутствуют согласованные данные относительно продолжительности ремиссии: в одних исследованиях она составляет 3 года, а в других — 5 лет, что связано с более низким риском обострения, — группа проголосовала за установление минимального срока в 5 лет в качестве временного окна для регистрации длительной ремиссии, позволяющего снижать дозу или полностью прекращать прием иммунодепрессантов с более низким риском последующего обострения заболевания. Обсервационное исследование показало, что ущерб от заболевания был одинаковым среди пациентов, достигших ремиссии менее чем на 5 лет, независимо от того, получали ли они преднизолон ≤5 мг/день или нет, в то время как среди пациентов, достигших ремиссии более чем на 5 лет, ущерб был выше у тех, кто находился в клинической ремиссии на фоне приема ГК [48]. Более того, смертность пациентов в ремиссии без ГК была ниже, чем при LLDAS и в ремиссии на фоне лечения ГК [49]. В связи с этим некоторые эксперты предложили исключить лечение низкими дозами ГК из определения длительной ремиссии, чтобы не рассматривать длительную ремиссию на фоне приема ГК и без него как равную с точки зрения прогноза. После длительного обсуждения целевая группа пришла к выводу, что не каждому пациенту с СКВ целесообразно отменять ГК спустя 5 лет после достижения ремиссии — например, пациентам с более тяжелым течением заболевания (в том числе с поражением почек), тем, кто длительно принимает ГК, или тем, у кого ранее наблюдались серьезные обострения после отмены ГК.

**Утверждение № 8. После достижения длительной ремиссии повторные визиты к врачу рекомендованы каждые 3–6 месяцев с учетом предшествующих поражений органов (например, ВН) (УС=9).**

Группа экспертов обсудила вопрос о целесообразности увеличения интервала между контрольными визитами после достижения длительной ремиссии, но в итоге предложила проводить контрольные визиты к врачу каждые 3–6 месяцев. Хотя целевая группа согласилась с тем, что длительная ремиссия ассоциируется с более низким риском обострения [50], это не было сочтено достаточным основанием, для того чтобы говорить об увеличении интервалов между контрольными визитами, особенно с учетом отсутствия доказательств. Обострения ВН могут быть бессимптомными, поэтому мочевого осадок, протеинурию и скорость клубочковой фильтрации следует контролировать каждые 3 месяца, чтобы выявить любые ранние изменения [51]. Визиты к врачу каждые 3–6 месяцев необходимы для оценки возможности постепенного снижения и/или прекращения приема ГК и иммунодепрессантов в дальнейшем, контроля безопасности препаратов и оценки приверженности лечению и сопутствующих заболеваний. Тем не менее, группа экспертов согласилась, что у пациентов с менее тяжелым поражением органов и стабильной ремиссией без ГК можно рассмотреть возможность проведения последующих контрольных визитов 1 раз в 12 месяцев.

**Утверждение № 9.** При каждом посещении следует рассматривать возможность постепенного снижения дозы ГК (УС=10).

Существует широкий консенсус в отношении того, что дозу ГК следует снижать до минимально допустимой и, возможно, прекращать прием, чтобы минимизировать пагубные последствия их хронического воздействия, в частности, повышенный риск НПО. Представлены рекомендации EULAR по начальным схемам дозирования в зависимости от поражения органов и тяжести заболевания [5]. Это особенно важно для старта терапии ВН, где начальная доза, рекомендованная EULAR, составляла 0,3–0,5 мг/кг/сут. в пересчете на преднизолон [5], в то время как рекомендации KDIGO 2023 г. теперь предлагают использовать вместо этого 0,5–1 мг/кг/сут. [52], а рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2024 г. – 0,5 мг/кг веса, но не более 40 мг/сут. [53]. Начальная доза ГК имеет ключевое значение в стратегии Т2Т, поскольку при более высоких начальных дозах ГК увеличивается время, необходимое для отмены ГК. Это важно, поскольку определения ремиссии DORIS и LLDAS включают пороговые значения ГК 5 и 7,5 мг/сут. в пересчете на преднизолон соответственно. Исследование GULP, субанализ многоцентровой когорты раннего начала СКВ, показало, что постепенное снижение дозы преднизона ниже 5 мг/сут. приводит к ежемесячному снижению частоты повреждений на 4% без повышения риска краткосрочного обострения заболевания [54, 55].

**Утверждение № 10.** У пациентов, находящихся в стадии ремиссии, следует рассмотреть возможность отмены ГК (УС=10).

Прекращение терапии ГК у пациентов с СКВ остается спорным вопросом [56]. Тем не менее, постепенное снижение дозы ГК остается в целом целесообразным, и последние рекомендации EULAR представляют полную отмену ГК в качестве одной из основных целей [5]. Однако в открытом рандомизированном исследовании доля пациентов, у которых отмечалось обострение после одного года ремиссии, была значительно ниже среди больных, продолжающих получать преднизолон в дозе 5 мг/сут., по сравнению с группой, которая резко прекратила прием ГК [57]. Напротив, постепенная отмена ГК была безопасной у пациентов с СКВ с двухлетней ремиссией заболевания и была ассоциирована с меньшим количеством обострений и меньшим объемом повреждений за 24 мес. [20]. Обсервационные исследования показали, что большая продолжительность ремиссии, использование ГХ и более медленный протокол снижения дозы (т. е.  $\geq 6$  мес.) связаны с уменьшением риска обострения после отмены ГК [58–62]. В соответствии с этими данными целевая группа решила отдать предпочтение отмене ГК пациентам, находящимся в ремиссии и стабильно принимающим ГХ. Начиная с дозы преднизолон 5 мг/сут., процесс отмены должен предусматривать протокол медленно-го снижения дозы, длящийся не менее 6 месяцев.

Последние данные показывают, что снижение дозы ГК с  $\leq 7,5$  мг/сут. осуществимо у пациентов в клинической ремиссии, но серологически активных, без увеличения риска обострения и с меньшим риском развития НПО [62]. С другой стороны, некоторые авторы предполагают, что повышенные титры антител к ДНК и гипокомплементемия являются независимыми факторами риска обострений после снижения дозы и отмены ГК [63].

**Утверждение № 11.** Возможность постепенного снижения дозы и отмены базисных противовоспалительных препаратов следует оценивать у пациентов, находящихся в длительной ремиссии и ранее прекративших прием ГК (УС=10).

По рекомендациям EULAR, длительность лечения ВН должна составлять 3 года, а по рекомендации ACR 2024 г. – не менее 3–5 лет [53].

Ряд обсервационных исследований показал противоречивые результаты относительно риска почечных и внепочечных обострений после отмены иммунодепрессантов. Однако более поздние наблюдения подчеркивают более низкий риск обострений после отмены иммунодепрессантов у пациентов с более длительной ремиссией при приеме ГХ [64, 65].

На основании этих новых, хотя и не окончательно подтвержденных данных следует рассматривать возможность постепенного снижения и последующего полного прекращения приема БПВП у пациентов с СКВ с поражением и без поражения почек при достижении длительной ремиссии, принимая во внимание риск оппортунистических инфекций, токсического действия на костный мозг и злокачественных новообразований, связанных с длительной терапией иммунодепрессантами. Однако на сегодняшний день стратегии постепенного снижения дозы как для иммунодепрессантов, так и для ГИБП, остается предметом дискуссий и должна рассматриваться индивидуально.

Серологические маркеры, такие как антитела к ДНК и фракции комплемента С3/С4, являются неотъемлемыми компонентами оценки активности заболевания у пациентов с СКВ. Однако остается неясным, должно ли лечение быть направлено на восстановление серологических отклонений, поскольку существующие данные указывают на слабую связь между выраженными серологическими изменениями и риском обострения у пациентов с клинически спокойной/неактивной СКВ [66–68]. Большинство авторов в настоящее время согласны с тем, что серологически активное, но клинически спокойное течение заболевания не должно служить поводом для упреждающей коррекции лечения.

## Заключение

Несмотря на отсутствие достоверных доказательств превосходства Т2Т над традиционным лечением СКВ, схема, предложенная целевой группой, открывает путь к эффективному внедрению Т2Т при СКВ. Она объединяет теорию и практику, давая прагматичные ответы на вопросы о внедрении Т2Т в повседневную клиническую практику, и подчеркивает пробелы в знаниях, которые необходимо устранить в будущих исследованиях. Расширение теоретических основ Т2Т при СКВ обуславливает необходимость постоянного обновления данной концепции, которая может стать платформой для будущих рекомендаций.

### 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, 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. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
3. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Ключкина НГ, Решетняк ТМ, Лисицына ТА, и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):9-16. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Klyukvina NG, Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the international task force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
6. Franklyn K, Hoi A, Nikpour M, Morand EF. The need to define treatment goals for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(9):567-571. doi: 10.1038/nrrheum.2014.118
7. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al.; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1615-1621. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
8. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-291.
9. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, Ibañez D, Gladman DD. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1467-1472.
10. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: Final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538
11. Zucchi D, Cardelli C, Elefante E, Tani C, Mosca M. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Reality or pipe dream. *J Clin Med*. 2023;12(9):3348. doi: 10.3390/jcm12093348
12. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1801-1808.
13. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(9):1955-1959.
14. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176:708-719. doi: 10.1093/aje/kws130
15. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruzo I, Martínez-Berriotxo A, Eguibide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109. doi: 10.1186/ar2764
16. Murimi-Worstell IB, Lin DH, Nab H, Kan HJ, Onasanya O, Tierce JC, et al. Association between organ damage and mortality in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(5):e031850. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031850
17. Zahr ZA, Fang H, Magder LS, Petri M. Predictors of corticosteroid tapering in SLE patients: The Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*. 2013;22(7):697-701. doi: 10.1177/0961203313490434
18. Mathian A, Pha M, Haroche J, Cohen-Aubart F, Hié M, Pine-ton de Chambrun M, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):339-346. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216303
19. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Gradual glucocorticosteroid withdrawal is safe in clinically quiescent systemic lupus erythematosus. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(8):550-557. doi: 10.1002/acr2.11267
20. Tani C, Elefante E, Signorini V, Zucchi D, Lorenzoni V, Carli L, et al. Glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus: Are remission and low disease activity reliable starting points for stopping treatment? A real-life experience. *RMD Open*. 2019;5(2):e000916. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000916
21. Nakai T, Fukui S, Ikeda Y, Suda M, Tamaki H, Okada M. Glucocorticoid discontinuation in patients with SLE with prior severe organ involvement: A single-center retrospective analysis. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000682. doi: 10.1136/lupus-2022-000682
22. Goswami RP, Sit H, Ghosh P, Sircar G, Ghosh A. Steroid-free remission in lupus: Myth or reality? an observational study from a tertiary referral centre. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1089-1097. doi: 10.1007/s10067-018-4377-7
23. Piga M, Parodis I, Touma Z, Legge A, Ugarte-Gil MF, Hmamouchi I, et al. Framework for implementing treat-to-target in systemic lupus erythematosus routine clinical care: Consensus statements from an international task force. *Autoimmun Rev*. 2025;24(5):103773. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103773
24. Piga M, Floris A, Sebastiani GD, Prevete I, Iannone F, Coladonato L, et al. Risk factors of damage in early diagnosed systemic lupus erythematosus: Results of the Italian multicentre Early Lupus Project inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2272-2281. doi: 10.1093/rheumatology/kez584
25. Piga M, Floris A, Cappellazzo G, Chessa E, Congia M, Mathieu A, et al. Failure to achieve lupus low disease activity state (LLDAS) six months after diagnosis is associated with early damage accrual in Caucasian patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):247. doi: 10.1186/s13075-017-1451-5
26. Zen M, Gatto M, Doria A. Defining the targets in SLE management: Insights and unmet gaps. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1483-1485. doi: 10.1136/ard-2022-222991
27. Mendoza-Pinto C, Etcheagaray-Morales I, Ugarte-Gil MF. Improving access to SLE therapies in low and middle-income countries. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(Suppl 1):30-35. doi: 10.1093/rheumatology/keac530
28. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: What does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med*. 1997;44(5):681-692. doi: 10.1016/s0277-9536(96)00221-3
29. Cai T, Zhao J, Yang Y, Jiang Y, Zhang JA. Hydroxychloroquine use reduces mortality risk in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lupus*. 2022;31(14):1714-1725. doi: 10.1177/09612033221129774
30. Pagès-Puigdemont N, Mangues MA, Masip M, Gabriele G, Fernández-Maldonado L, Blancafort S, et al. Patients' perspective of medication adherence in chronic conditions: A qualitative study. *Adv Ther*. 2016;33(10):1740-1754. doi: 10.1007/s12325-016-0394-6
31. Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, Distler O, Domján A, Van den Ende CHM, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):720-729. doi: 10.1136/ard-2023-224416
32. So H, Szeto CC, Tam LS. Patient acceptance of using telemedicine for follow-up of lupus nephritis in the COVID-19 outbreak. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):e97. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218220

33. Au Eong JTW, Lateef A, Liang S, Lim SHH, Tay SH, Mak A, et al. Impact of teleconsultation on subsequent disease activity and flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1911-1918. doi: 10.1093/rheumatology/keab694
34. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al.; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) and Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549-1557. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
35. Kandane-Rathnayake R, Golder V, Louthrenoo W, Chen YH, Cho J, Lateef A, et al.; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Lupus low disease activity state and remission and risk of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A prospective, multinational, longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(12):e822-e830. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00304-6
36. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim HT, Louthrenoo W, Luo SF, et al. Lupus low disease activity state as a treatment endpoint for systemic lupus erythematosus: A prospective validation study. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(2):e95-e102. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30037-2
37. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: Prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2117-2122. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347
38. Yang Z, Cheng C, Wang Z, Wang Y, Zhao J, Wang Q, et al. Prevalence, predictors, and prognostic benefits of remission achievement in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(2):208-218. doi: 10.1002/acr.24464
39. Floris A, Piga M, Perra D, Chessa E, Congia M, Mathieu A, et al. Treatment target in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: The association of lupus low disease activity state and remission with lower accrual of early damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(12):1794-1799. doi: 10.1002/acr.24086
40. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, Quaglini S, Radice F, Saccon F, et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1077-1083. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216965
41. Gatto M, Frontini G, Calatroni M, Reggiani F, Depascale R, Cruciani C, et al. Effect of sustained clinical remission on the risk of lupus flares and impaired kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int Rep*. 2024;9(4):1047-1056. doi: 10.1016/j.ekir.2024.01.016
42. Chambers SA, Rahman A, Isenberg DA. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:895-898.
43. Nguyen Y, Blanchet B, Urowitz MB, Hanly JG, Gordon C, Bae SC, et al. Association between severe nonadherence to hydroxychloroquine and systemic lupus erythematosus flares, damage, and mortality in 660 patients from the SLICC inception cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2195-2206. doi: 10.1002/art.42645
44. Dall'Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):351-357. doi: 10.1002/acr.20397
45. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al.; MAINTAIN Nephritis Trial Investigators. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: Data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000123. doi: 10.1136/lupus-2015-000123
46. Parodis I, Adamichou C, Aydin S, Gomez A, Demoulin N, Weinmann-Menke J, et al. Per-protocol repeat kidney biopsy portends relapse and long-term outcome in incident cases of proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3424-3434. doi: 10.1093/rheumatology/keaa129
47. Cruciani C, Zen M, Gatto M, Morand E, Doria A. Assessment of disease activity and damage in SLE: Are we there yet? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(4):101896. doi: 10.1016/j.berh.2023.101896
48. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Saccon F, Ghirardello A, et al. The effect of different durations of remission on damage accrual: Results from a prospective monocentric cohort of Caucasian patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):562-565. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210154
49. Zen M, Salmasso L, Barbiellini Amidei C, Fedeli U, Bellio S, Iaccarino L, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med*. 2023;112:45-51. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.004
50. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reátegui-Sokolova C, Pons-Estel GJ, van Vollenhoven RF, Bertsias G, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000542. doi: 10.1136/lupus-2021-000542
51. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
52. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2024;105(1S):1-69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002
53. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2025 Mar 24. doi: 10.1002/acr.25528
54. Floris A, Chessa E, Sebastiani GD, Prevete I, Iannone F, Coladonato L, et al.; Study Group on Early SLE of the Italian Society of Rheumatology (SIR). Glucocorticoid tapering and associated outcome in patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus: The real-world GULP prospective observational study. *RMD Open*. 2022;8(2):e002701. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002701
55. Mathian A, Arnaud L, Ruiz-Irastorza G. Is it safe to withdraw low-dose glucocorticoids in SLE patients in remission? *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103446. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103446
56. Palmowski A, Pankow A, Terziyska K, Nielsen SM, Christensen R, Bliddal H, et al. Continuing versus tapering low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in states of low disease activity or remission: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;64:152349. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152349
57. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Gradual glucocorticosteroid withdrawal is safe in clinically quiescent systemic lupus erythematosus. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(8):550-557. doi: 10.1002/acr2.11267
58. Oiwa H, Suga T, Hosokawa Y, Araki K. Glucocorticoid-free remission in patients with SLE in the era of biologics: Immune complex disease is likely to benefit from current medications. *Lupus*. 2024;33(5):502-510. doi: 10.1177/09612033241238055
59. Fasano S, Coscia MA, Pierro L, Ciccica F. Which patients with systemic lupus erythematosus in remission can withdraw low dose steroids? Results from a single inception cohort study. *Lupus*. 2021;30(6):991-997. doi: 10.1177/09612033211002269
60. Katsumata Y, Inoue E, Harigai M, Cho J, Louthrenoo W, Hoi A, et al.; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Risk of flare and damage accrual after tapering glucocorticoids in modified serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus: A multinational observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(8):998-1005. doi: 10.1136/ard-2023-225369

61. Ji L, Gao D, Hao Y, Huang H, Wang Y, Deng X, et al. Low-dose glucocorticoids withdrawn in systemic lupus erythematosus: A desirable and attainable goal. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):181-189. doi: 10.1093/rheumatology/keac225
62. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, Castro Salomó A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1575-1582. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210882
63. Oon S, Huq M, Golder V, Ong PX, Morand EF, Nikpour M. Lupus low disease activity state (LLDAS) discriminates responders in the BLISS-52 and BLISS-76 phase III trials of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):629-633. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214427
64. Zen M, Saccon F, Gatto M, Montesso G, Larosa M, Benvenuti F, et al. Prevalence and predictors of flare after immunosuppressant discontinuation in patients with systemic lupus erythematosus in remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(7):1591-1598. doi: 10.1093/rheumatology/kez422
65. Zen M, Fuzzi E, Loredo Martinez M, Depascale R, Fredi M, Gatto M, et al. Immunosuppressive therapy withdrawal after remission achievement in patients with lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):688-695. doi: 10.1093/rheumatology/keab373
66. Floris A, Piga M, Cauli A, Mathieu A. Predictors of flares in systemic lupus erythematosus: Preventive therapeutic intervention based on serial anti-dsDNA antibodies assessment. Analysis of a monocentric cohort and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):656-663. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.019
67. Kostopoulou M, Ugarte-Gil MF, Pons-Estel B, van Vollenhoven RF, Bertsias G. The association between lupus serology and disease outcomes: A systematic literature review to inform the treat-to-target approach in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2022;31(3):307-318. doi: 10.1177/09612033221074580
68. Yeo AL, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Golder V, Louthrenoo W, Chen YH, et al.; Asia Pacific Lupus Collaboration. SMART-SLE: Serology monitoring and repeat testing in systemic lupus erythematosus – An analysis of anti-double-stranded DNA monitoring. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(2):525-533. doi: 10.1093/rheumatology/kead231

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

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

**Плетнев Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1269-5799>

**Койлубаева Г.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

**Исаева Б.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

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

# Диагностика сакроилиита: особенности анатомических вариантов строения крестцово-подвздошных суставов и их значение для клинической практики

Ш.Ф. Эрдес, Т.В. Дубинина

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:

Эрдес Шандор,

123456\_57@mail.ru

Contacts: Shandor Erdes,

123456\_57@mail.ru

Поступила 23.01.2025

Принята 29.04.2025

Воспаление крестцово-подвздошных суставов (КПС) – сакроилиит (СИ) – является обязательным критерием аксиального спондилоартрита. Основное место в диагностике СИ занимают рентгенография и магнитно-резонансная томография (МРТ). Анатомические особенности строения КПС могут имитировать признаки рентгенологического и активного по данным МРТ СИ, что нередко приводит к диагностическим ошибкам. В статье обсуждаются анатомические варианты КПС и их взаимосвязь с визуализационными находками.

**Ключевые слова:** крестцово-подвздошный сустав, аксиальный спондилоартрит, рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

**Для цитирования:** Эрдес ШФ, Дубинина ТВ. Диагностика сакроилиита: особенности анатомических вариантов строения крестцово-подвздошных суставов и их значение для клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):239–245.

## DIAGNOSIS OF SACROILIITIS: CHARACTERISTICS OF ANATOMICAL VARIANTS OF THE SACROILIAC JOINT STRUCTURE AND THEIR SIGNIFICANCE FOR CLINICAL PRACTICE

Shandor Erdes, Tatiana V. Dubinina

Inflammation of the sacroiliac joints (SIJ) – sacroiliitis (SI) – is an obligatory criterion of axial spondyloarthritis. The main place in the diagnosis of SI is occupied by X-rays and magnetic resonance imaging (MRI). Anatomical features of the SIJ structure can mimic the signs of radiologic and active SI according to MRI, which often leads to diagnostic errors. The article discusses the variability of anatomical changes of the SIJ and its correlation with imaging findings.

**Key words:** sacroiliac joint, axial spondyloarthritis, radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging  
For citation: Erdes Sh, Dubinina TV. Diagnosis of sacroiliitis: characteristics of anatomical variants of the sacroiliac joint structure and their significance for clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):239–245 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-239-245

Воспалительное поражение крестцово-подвздошных суставов (КПС) – сакроилиит (СИ) – является главным и пока единственным визуализационным признаком, входящим в классификационные критерии аксиального спондилоартрита (аксСпА) [1]. Поэтому при подозрении на аксСпА обязательно применяются инструментальные методы диагностики, направленные на его выявление.

В настоящее время среди инструментальных методов, с помощью которых подтверждается наличие СИ, основное место занимают рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ). Для правильной интерпретации визуализационных данных необходимо знать особенности анатомических вариантов строения КПС.

КПС – парный сустав, соединяющий крестец с подвздошными костями [2]. Он относится к тугим суставам – амфиартрозам. Условно его можно подразделить на две части – хрящевую и сухожильную (рис. 1а). Хрящевая часть КПС (ушковидные поверхности – лат. *facies auriculares*) имеет L-образ-

ную форму со стороны как подвздошных костей, так и крестца; суставные поверхности плоские и по сути являются синовиальными соединениями составляющих их костей. С возрастом эти суставы часто фиброзируются и в дальнейшем могут полностью окостенеть. Хрящевой отдел сустава формируется в соответствии с крестцовыми сегментами S1–S3, но у женщин включение полного сегмента S3 встречается редко [3]. Соответственно, несущая хрящевая суставная поверхность КПС у женщин меньше, чем у мужчин, в то время как межкостная связка – больше. Кроме того, крестец у женщин обычно расположен более горизонтально по сравнению с мужчинами. Эти половые различия могут играть определенную роль в возникновении и локализации патологических изменений этих суставов, связанных с локальными перегрузками, которые не в последнюю очередь могут быть следствием особенностей биомеханики. Различия в строении КПС у мужчин и женщин суммированы в таблице 1 [4].

Наружный контур хрящевой части КПС имеет многочисленные бороздки и выступы, которые блокируют друг друга, делая

Таблица 1. Различия в строении крестцово-подвздошных суставов у мужчин и женщин [4]

| Зона   | Женщины   | Мужчины                                   |
|--|---|---|
| Суставная поверхность крестцового основания V поясничного позвонка | Менее 1/3 основания крестца                                 | Более 1/3 основания крестца               |
| Крестец  | Шире, более неровный, менее изогнутый, более наклонен назад | Более узкий, более изогнутый              |
| Хрящ   | Толще   | Тоньше                                    |
| Таз  | Шире и меньше   | Более узкий, длинный, конический          |
| Площадь поверхности КПС  | Меньше  | Больше                                    |
| Диапазон движений  | Более широкий   | Более ограничен                           |
| Диапазон движений в КПС  | Более вращательный  | Более поступательный                      |
| Передняя и задняя КПС  | Большие/мощные  | Небольшие                                 |
| Центр тяжести  | Проходит перед или через КПС                                | Более вентрально по сравнению с женщинами |

Примечание: КПС – крестцово-подвздошный сустав

движение в этих суставах практически невозможным. Существуют значительные межиндивидуальные различия в форме и контурах суставных поверхностей, особенно у женщин, а также внутрииндивидуальные различия (левая vs правая) [5]. В норме у молодых людей ширина суставной щели составляет 2–3 мм, с возрастом она постепенно уменьшается.

Капсула сустава прикреплена по краям суставных поверхностей и плотно натянута, полость сустава щелевидная. Сустав удерживают крестцово-подвздошные межкостные

связки (лат. *ligamenta sacroiliaca interossea*), расположенные в виде коротких пучков между подвздошной бугристостью и крестцом – самые прочные связки человеческого тела, служащие осями вращения возможных движений КПС (рис. 1). Дополнительно сустав укрепляют связки, расположенные между крестцом и подвздошной костью: спереди – вентральная (лат. *ligamentum sacroiliaca ventralia*), сзади – дорзальная (лат. *ligamentum sacroiliaca dorsalia*) и подвздошно-поясничная (лат. *ligamentum iliolumbale*), протянувшаяся от поперечного отростка V поясничного позвонка

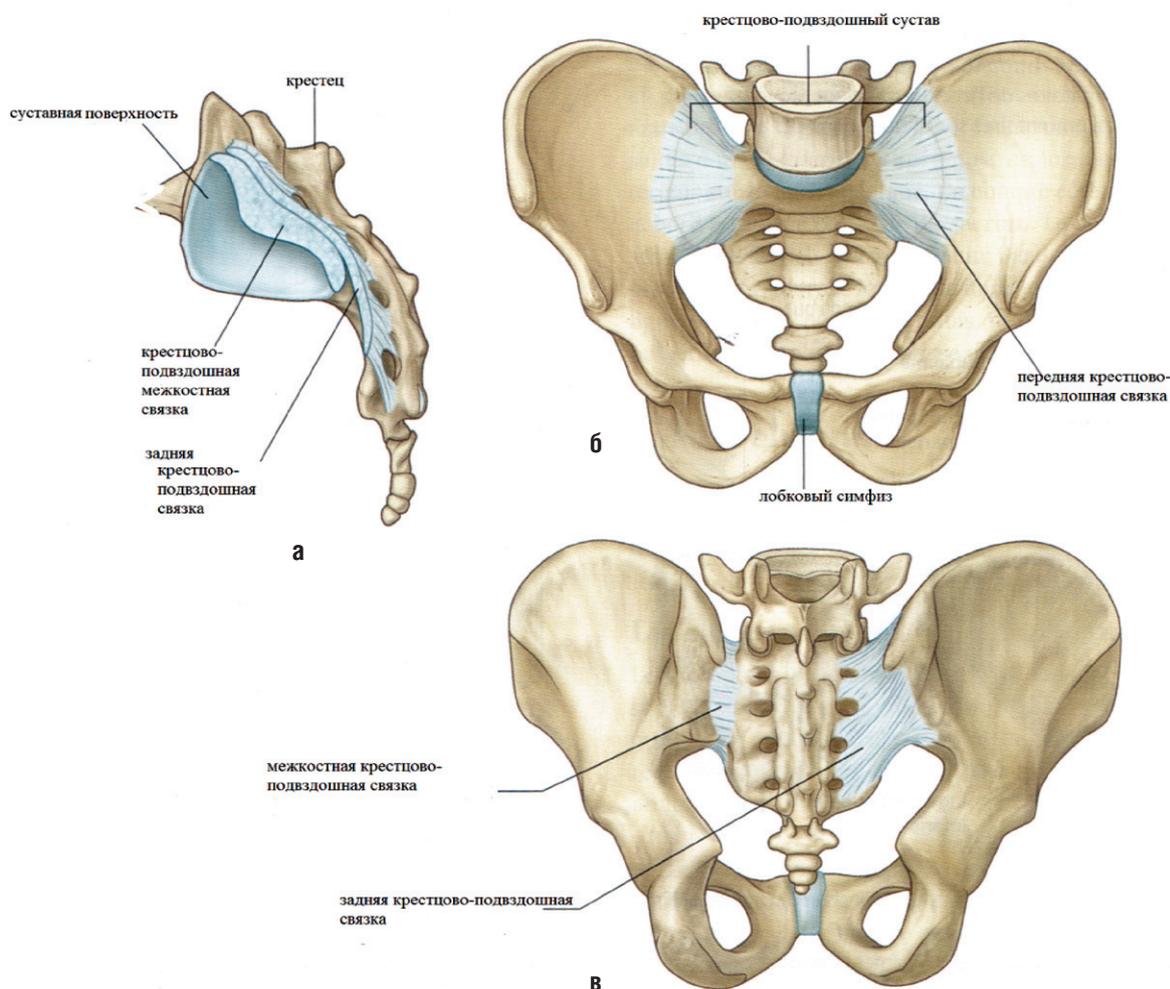


Рис. 1. Крестцово-подвздошный сустав и укрепляющие его связки: а – вид сбоку; б – вид спереди; в – вид сзади [6]

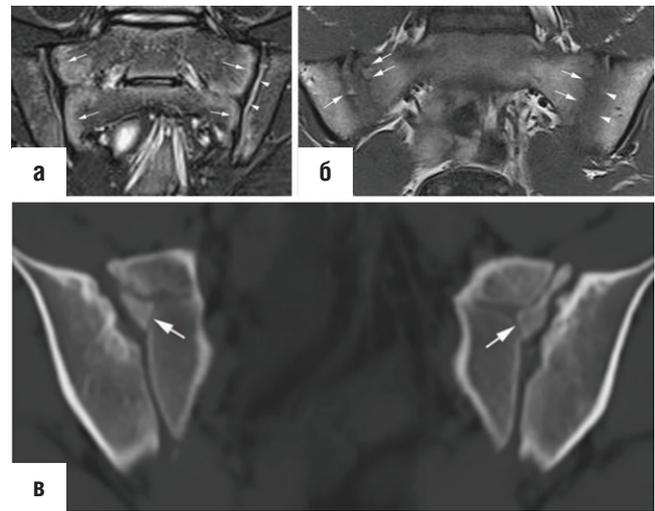
к подвздошному гребню (лат. *crista iliaca*). Кровоснабжение осуществляется ветвями поясничной (лат. *arteria lumbalis*), подвздошно-поясничной (лат. *arteria iliolumbalis*) и наружной крестцовой (лат. *arteria sacrales laterales*) артерий. Капсула сустава иннервируется ветвями поясничного и крестцового сплетений.

Следует подчеркнуть, что связочный компонент сустава, представленный межкостной крестцово-подвздошной связкой, располагается в верхней части, занимая от двух третей до половины площади. Соответственно, синовиальные компоненты захватывают переднюю и нижнюю части сустава. Крестцовый отдел суставной поверхности покрыт гиалиновым хрящом толщиной 3–5 мм, а подвздошный выстлан фиброзным хрящом толщиной 1 мм [7].

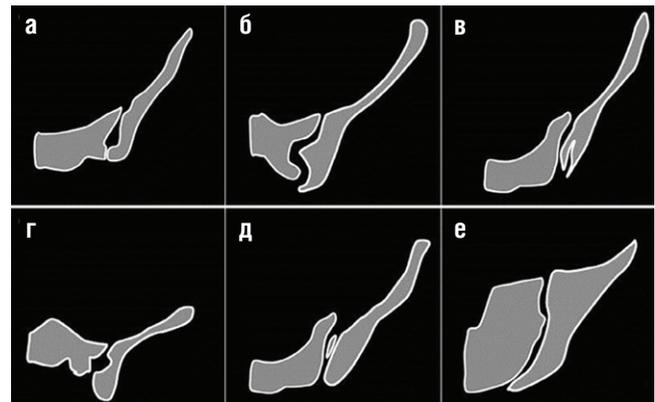
КПС необходимы для эффективной передачи нагрузки между позвоночником и нижними конечностями, стабилизации положения позвоночника и амортизации осевой нагрузки, что достигается за счет клиновидной формы сочленения крестца с подвздошными костями, а также за счет неровной поверхности этих соединений [7, 8]. Вследствие клиновидности и расположения КПС под углом по отношению к оси тела переднезадние отделы подвергаются большей статической и кинетической нагрузке на сдвигание, в то время как задние и верхние отделы, в которых располагается внутрисуставная связка, — на растяжение.

Развитие КПС завершается только в возрасте 25–30 лет [7]. Это важно знать, т. к. у детей перед закрытием апофиза при МРТ КПС обычно можно наблюдать симметричный, гиперинтенсивный субхондральный сигнал в режиме T2, который не следует путать с патологией — отеком костного мозга [9]. В отличие от субхондрального сигнала в других областях, высокий уровень сигнала в режиме T2, наблюдающийся в основе апофиза гребня подвздошной кости, является нормальным почти универсальным явлением у детей, обычно сохраняющимся и в подростковом возрасте. Соответственно, интерпретация результатов МРТ КПС у детей и подростков может быть более сложной, чем у взрослых, из-за нормальных физиологических изменений во время созревания скелета, что может привести к возникновению диагностических проблем [10, 11]. Если эти отклонения, обусловленные ростом, не распознать как нормальные, они могут стать причиной гипердиагностики СИ [12]. Другими причинами ошибочной оценки КПС у детей, связанными с ростом, являются изменения сигналов, выявляющиеся как в субхондральной кости, так и в самой суставной щели [13], такие как размытость и неровности кортикального слоя, дефекты контуров сустава и сосудистых структур. Некоторые нормальные варианты КПС, имитирующие патологические состояния, которые можно встретить при МРТ или КТ у детей, представлены на рисунке 2.

Активное применение в диагностических целях КТ привело к верификации нескольких анатомических вариантов КПС [14, 15]. Было показано, что они могут быть связаны с некоторыми патологическими изменениями или имитировать их при инструментальном обследовании. Следовательно, знание нормальной анатомической структуры и типов КПС важно для визуализационной оценки ряда заболеваний и не в последнюю очередь — СИ. Недавно на основании анализа 430 КТ брюшной полости лиц в возрасте от 20 до 45 лет, госпитализированных из-за болей в животе, было выделено несколько анатомических вариантов КПС [16], представленных на рисунке 3.



**Рис. 2.** Варианты нормальной структуры крестцово-подвздошной связки (КПС) у детей [13]. а – магнитно-резонансная томография КПС в полукоронарной проекции в режиме STIR 13-летней девочки: нормальные КПС с субхондральным гиперинтенсивным сигналом («расширяющимся») вдоль боковых апофизов крестца (стрелки); обращает на себя внимание повышенный «флюидоподобный» сигнал в левой суставной щели (наконечники стрелок) – вариант нормы, который не следует путать с воспалением вдоль суставной щели. б – магнитно-резонансная томография, T1-взвешенное изображение в полукоронарной проекции нормального КПС 15-летнего мальчика, на котором видны неровные суставные поверхности на крестцовой и подвздошной сторонах обоих КПС (белые стрелки) и четкая подвздошно-суставная поверхность левого сустава (наконечники стрелок). в – компьютерная томография 15-летней девочки: визуализируются внутрисуставные ядра окостенения (стрелки) – еще один вариант нормы, который не следует путать с патологией (внутрисуставные окостеневшие ядра часто наблюдаются у детей в возрасте после 13 лет и могут сохраняться до 18 лет у лиц обоего пола)



**Рис. 3.** Схематическое изображение шести анатомических вариантов крестцово-подвздошного сустава [16]: а – добавочный крестцово-подвздошный сустав: хрящевое соединение между крестцовым и подвздошным компонентами сустава; б – подвздошно-крестцовый комплекс: подвздошное выпячивание напротив вогнутого углубления крестца; в – двудольная подвздошно-костная пластина: двусторонняя структура нижнего подвздошного компонента; г – полукруглые дефекты: круглый дефект крестца; д – серповидная подвздошная костная пластина: вогнутое углубление подвздошной костной пластины; е – центр окостенения: костная структура в верхней передней части крестцово-подвздошного сустава

Представленные выше анатомические варианты, по разным данным [13, 16–18], встречаются с частотой от 25 до 54%, причем наиболее часто – подвздошно-крестцовый комплекс (рис. 3б) и двудольная подвздошная костная пластинка (рис. 3в).

**Добавочный КПС** (рис. 3а) – это дополнительный сустав, расположенный сзади в связочном отделе сустава с конгруэнтными суставными поверхностями, покрытыми гиалиновым или фиброзно-волоконистым хрящом. У здоровых лиц встречается с частотой 4,5–26% и, по-видимому, одинаково часто у мужчин и женщин. В некоторых исследованиях сообщалось, что частота этого варианта сустава увеличивается с возрастом и является самой высокой при ожирении, а также среди женщин с тремя и более родами в анамнезе. Возможно наличие сопутствующего остейта и склероза не только около добавочного сустава. Этот вариант КПС может сопровождаться болью, поэтому наличие добавочного сустава может симулировать картину острого СИ при МРТ [16].

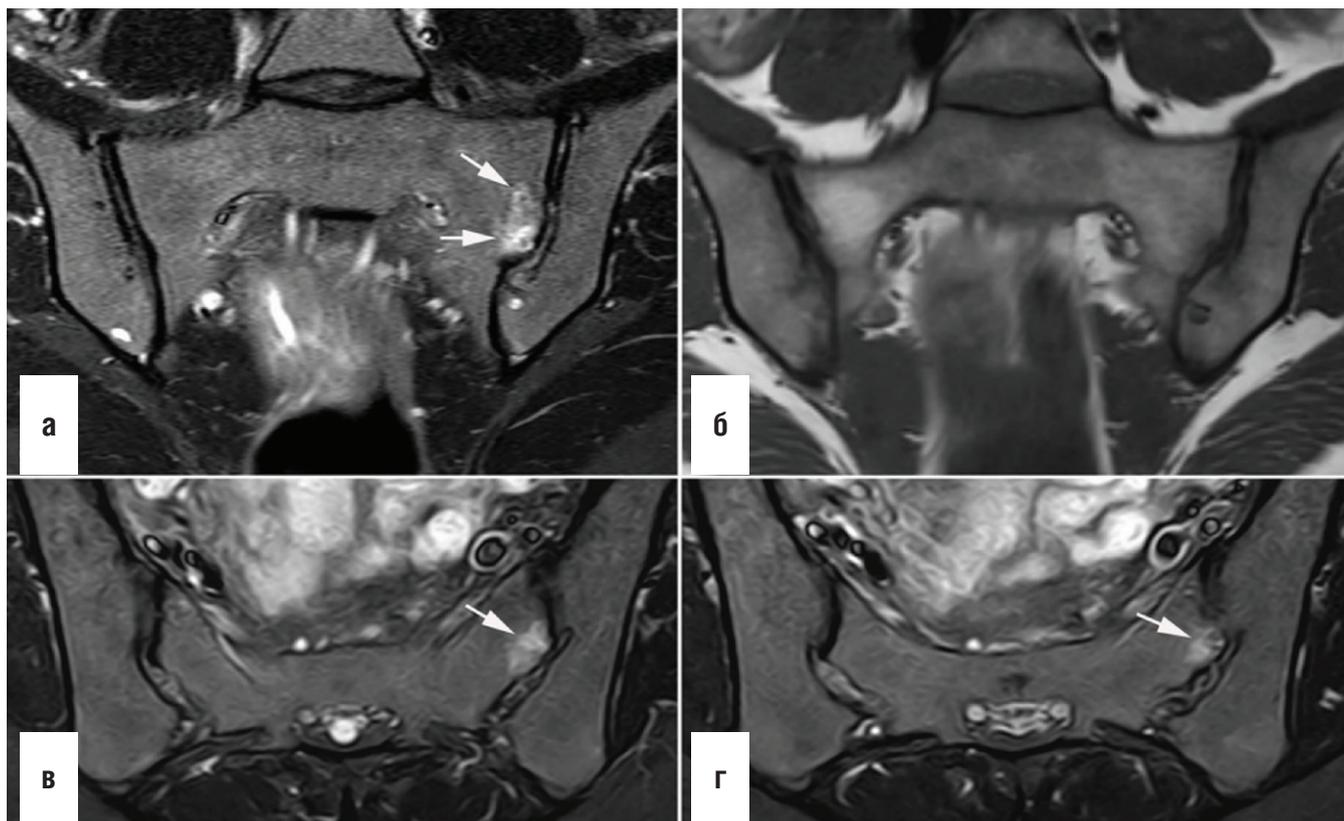
**Подвздошно-крестцовый комплекс** (рис. 3б) – это очаговое костное выпячивание подвздошной кости в области связочной части сустава, сопровождаемое соответствующим углублением в противоположной крестцовой кости без наличия видимого добавочного сустава. Обычно оно локализуется между первым и вторым крестцовыми сегментами. Частота его варьирует, по разным данным, от 2 до 16%. По-видимому, чаще всего этот вариант наблюдается у женщин. Он может быть сопровождаться болью в пояснице и субхондральным отеком костного мозга

в области хрящевой части сустава, а также его дегенеративными изменениями, которые часто встречаются у пациентов с механической болью в спине [16].

**Двудольная подвздошная костная пластинка** (рис. 3в) имеет вид расщелины в задней части подвздошной кости из-за глубокого проникновения дистальной части задней крестцово-подвздошной связки. Ее частота колеблется от 4 до 17%, и чаще она обнаруживается у женщин. Легко визуализируется при МРТ на аксиальных срезах, на которых лучше видна расщелина. Однако на коронарных срезах канал, параллельный суставной щели, заполненный сосудами, потенциально может имитировать воспалительные изменения. Предполагают, что этот вариант ассоциируется с повышенной частотой субхондрального склероза в передне-верхнем отделе подвздошной кости и часто наблюдается у пациентов с механической болью в спине [16].

**Полукруглый дефект** (рис. 3г) – это круглый четко очерченный дефекты в крестцовой и/или подвздошной кости, расположенный в верхней части связочного аппарата сустава. По-видимому, данный вариант также чаще всего встречается у женщин. Поскольку между подвздошной костью и крестцом нет прямого контакта, этот вариант не сопровождается остейтом или дегенеративными структурными изменениями, но сосуды, расположенные в дефекте, могут быть ошибочно приняты за проявления энтезита при МРТ [16].

**Серповидная подвздошная костная пластинка** (рис. 3д) представляет собой вогнутую пластину подвздошной кости с относительно конгруэнтным выступом противоположной



**Рис. 4.** Дисторфические изменения суставов [13]. Магнитно-резонансная томография молодой здоровой женщины-добровольца в послеродовом периоде, полукоронарная проекция в режимах STIR и T1 (а, б), на которой видны дисторфические изменения в левом крестцово-подвздошном суставе: выступающий в подвздошную кость участок крестца с отеком костного мозга (стрелки), а также субхондральная киста ниже в подвздошной кости (жирная стрелка). На двух полуаксиальных срезах (в, г) показано, что отек костного мозга (стрелки) расположен сзади на границе между хрящевой и сухожильной частями крестцово-подвздошного сустава

крестцовой части, расположенной в верхнем отделе синдесмоза. Является относительно редким вариантом строения КПС, ассоциируемым с женским полом. Внешний вид и, следовательно, частота выявления частично зависят от ориентации среза и используемой техники. Этот вариант также часто встречается у пациентов с механической болью в спине [16].

Наличие *центров окостенения* (рис. 3е) в боковых массах крестца проявляется в виде треугольных костных тел в верхней задней части сустава. Они относительно редки, обнаруживаются у 0–5% обследованных лиц, преимущественно молодых, в возрасте до 30 лет. Также может наблюдаться персистенция несросшихся ядер в других областях сустава, особенно спереди между первым и вторым крестцовым сегментом, что может приводить к ошибочной диагностике СИ [16].

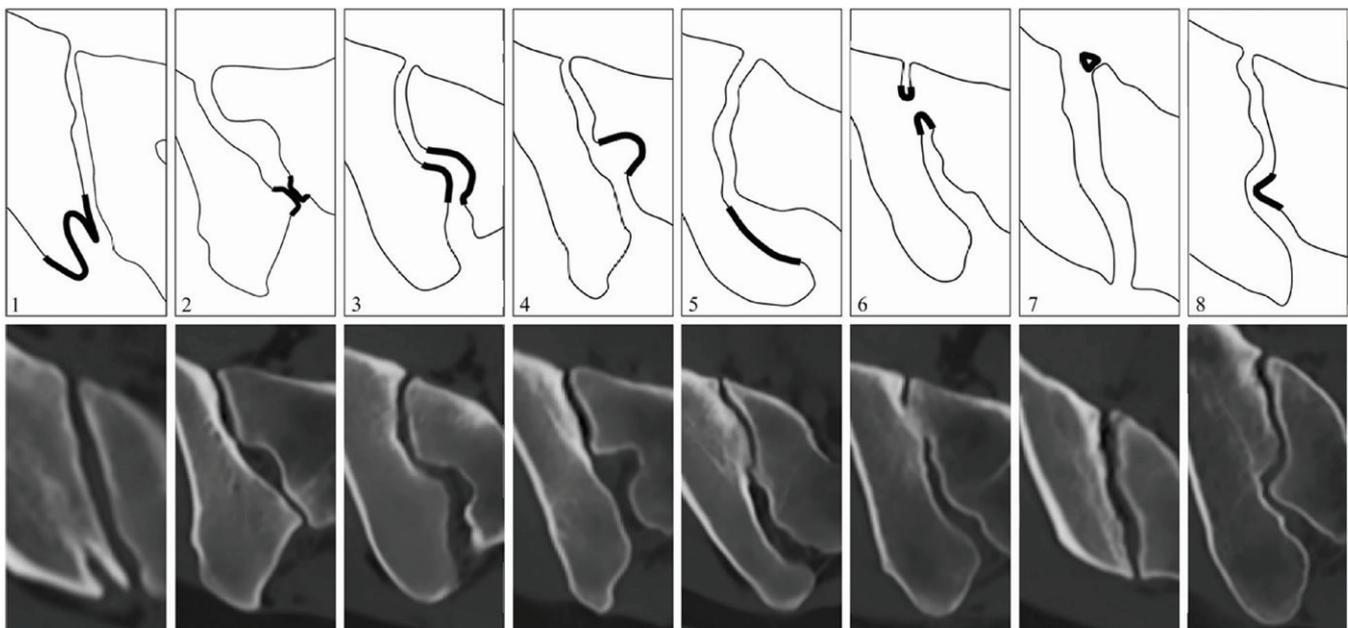
Помимо вышеперечисленных вариантов, некоторые исследователи [12, 13, 18] выделяют так называемые *дисморфические изменения КПС* (рис. 4), которые представляют собой очаговое выпячивание подвздошной или крестцовой суставной поверхности в хрящевой части сустава с соответствующей бороздкой на противоположной суставной поверхности. Они обнаруживались только при МРТ в 14–21% случаев. По-видимому, этот вариант КПС чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и часто сопровождается субхондральным отеком костного мозга, имитирующим воспалительные изменения. Кроме того, дисморфические изменения могут сопровождаться болью, и поэтому их трудно отличить от проявлений СИ при аксСпА.

Следует отметить, что разные анатомические варианты КПС среди женщин встречаются обычно чаще, чем среди мужчин, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике СИ при аксСпА. Помимо этого, дегенеративные изменения КПС, несмотря на относительно молодой возраст обследованных, значительно чаще диагностировались при анатомических вариантах КПС,

чем при его нормальном строении. Это дополнительно подтверждают данные [16], свидетельствующие об отсутствии дегенерации сустава на стороне с нормальной структурой КПС и ее наличии на стороне с анатомическими изменениями. Дегенерация КПС была наиболее распространена у лиц с анатомическим вариантом в виде подвздошно-крестцового комплекса и несколько реже — при обнаружении двудольных костных пластинок подвздошной кости. Связь между развитием дегенеративных изменений КПС и его анатомическими вариантами была статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

Недавно опубликованные работы расширили представления о спектре вариантов строения КПС [19, 20], частота которых составила практически 83%. Данные были получены более чем на 400 пациентах, поступивших в медицинское учреждение с клиническими признаками СИ, которым провели МРТ КПС с созданием синтетических КТ-снимков. На рисунке 5 представлены схемы анатомических вариантов КПС и соответствующие им синтетические КТ-срезы в полуаксиальной проекции. Можно заметить, что некоторые из них напоминают «типичную картину СИ» при аксСпА.

Обращает на себя внимание, что у пациентов с клиническими признаками СИ атипичные формы суставов встречаются чаще, чем у лиц, имеющих нормальную конфигурацию КПС. Кроме того, атипичные формы суставов чаще встречаются у пациентов с аксСпА и с другими невоспалительными (дегенеративным) поражениями КПС. Высказываются предположения о том, что локальный биомеханический стресс, развившийся вследствие изменения анатомической формы сустава, может влиять на развитие и прогрессирование аксСпА. Кроме того, ранее было обнаружено, что механически индуцированный отек костного мозга при МРТ может имитировать картину аксСпА. Исходя из этого, при наличии визуализационных признаков заболевания всегда следует учитывать особенности анатомии анализируемых КПС [21].



**Рис. 5.** Схематический рисунок и соответствующие компьютерные томограммы вариантов крестцово-подвздошного сустава в полуаксиальной проекции [19]: 1 – двудольная костная пластина подвздошной кости; 2 – добавочный крестцово-подвздошный сустав; 3 – подвздошно-крестцовый комплекс; 4 – полукруглый дефект; 5 – серповидная подвздошная кость; 6 – изолированный синостоз; 7 – несросшийся центр окостенения; 8 – дисморфный крестец

С целью изучения частоты дегенеративных изменений КПС в зависимости от их анатомической формы был проведен анализ 818 КТ пациентов, не имевших клинических проявлений патологии данной области [22]. Возраст участников исследования варьировал от 25 до 75 лет. Оценивалось наличие остеоэрозии, остеофитов, изменений ширины суставной щели и особенности анатомической конфигурации. Частота выявления остеоэрозии и остеофитов составила 45,7 и 46,8% соответственно. Женский пол имел отношение шансов (ОШ) 0,15, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,08–0,27 для вентрально расположенных остеофитов, ОШ=4,42, 95% ДИ: 2,77–7,04 – для дорсальных. Атипичные формы суставов статистически значимо чаще встречались у женщин (62,1%), чем у мужчин (14,1%;  $p < 0,001$ ). Наличие добавочного КПС увеличивало вероятность развития дорсального склероза (ОШ=2,74; 95% ДИ 1,38–5,44), в то время как типичная форма сустава снижала его вероятность (ОШ=0,17; 95% ДИ: 0,10–0,29). Пол и анатомическая конфигурация сустава оказывали существенное влияние на развитие дегенеративных изменений КПС и их пространственное распределение.

К. Ziegeler и соавт. [9] изучили взаимосвязь между анатомической формой и типом выявляемых при МРТ изменений КПС у 684 пациентов из четырех различных проспективных когорт, в том числе с аксСпА ( $n=379$ ). Контрольную группу составили 305 больных, которые имели некоторые признаки СпА: позитивность по HLA-B27-антигену (практически 40%); высокий уровень С-реактивного белка; неинфекционный увеит или болезнь Крона. Все томограммы оценивались двумя независимыми специалистами на предмет особенностей анатомической формы КПС, наличия эрозий, склероза, жировой метаплазии и отека костного мозга. Было продемонстрировано, что атипичные формы суставов часто встречались как при аксСпА (43,5%), так и в контрольной группе (44,2%). Основные результаты исследования представлены в таблице 2.

Дальнейший анализ показал, что анатомические варианты КПС (например, подвздошно-крестцовый комплекс, полукруглый дефект, дисморфный крестец) в 2 раза повышают риск развития эрозий у больных аксСпА, в то время как в контрольной группе это влияние не обнаруживалось. В то же время при наличии добавочного КПС вероятность развития склероза увеличивалась в обеих группах более чем в 2 раза.

Сходные результаты были опубликованы по данным анализа результатов МРТ 172 больных [23], имевших клиническую картину, позволившую заподозрить наличие СИ. Частота выявления анатомических вариантов КПС у пациентов, которым в дальнейшем подтвердили и опровергли диагноз аксСпА, была сходной – 82,9 и 85,4%

**Таблица 2.** Частота выявляемых при магнитно-резонансной томографии признаков поражения крестцово-подвздошного сустава (%) [9]

| Тип поражения       | аксСпА | Контроль |
|---------------------|--------|----------|
| Эрозии              | 69,1   | 14,8     |
| Склероз             | 63,9   | 43,6     |
| Жировая дегенерация | 53,0   | 9,2      |
| Отек костного мозга | 57,8   | 24,9     |

**Примечание:** аксСпА – аксиальный спондилоартрит

соответственно. Отек костного мозга значительно чаще определялся при аксСпА (86,8%), чем у пациентов без СпА (34%). При аксСпА у пациентов, имевших анатомические варианты КПС (за исключением добавочного сустава), вероятность развития отека костного мозга была в 4–10 раз выше. Она возрастала прямо пропорционально увеличению частоты анатомических вариантов КПС. Однако в этом случае нельзя исключать и некоторую мультиколлинеарность, т. к. отек костного мозга часто встречается при аксСпА.

### Заключение

Анатомические варианты строения КПС могут имитировать визуализационные признаки рентгенологического и активного СИ по данным МРТ. При интерпретации результатов рентгенографии и МРТ необходимо учитывать половые различия в строении этих суставов, т. к. анатомические особенности могут обуславливать различия в биомеханических нагрузках и, соответственно, сопровождаться различными артефактами и/или патологическими состояниями. Знание особенностей анатомических вариантов строения КПС позволит избежать диагностических ошибок.

*Работа проводилась в рамках информационной поддержки фундаментальной научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (регистрационный № РК 125020501435-8).*

### 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

- 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
- Привес МГ, Лысенков НК, Бушкович ВИ. Анатомия человека; 9-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1985. [Prives MG, Lysenkov NK, Bushkovich VI. Human anatomy; 9th ed., revised and enlarged. Moscow: Meditsina; 1985 (In Russ.).]
- Egund N, Jurik AG. Anatomy and histology of the sacroiliac joints. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2014;18(3):332–339. doi: 10.1055/s-0034-1375574
- Iyer P, Hwang M, Ridley L, Weisman MM. Biomechanics in the onset and severity of spondyloarthritis: A force to be reckoned with. *RMD Open*. 2023;9(4):e003372. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003372
- Faflii CP, Prassopoulos PK, Daskalogiannaki ME, Gourtsoyianis NC. Variation in the appearance of the normal sacroiliac joint on pelvic CT. *Clin Radiol*. 1998;53(10):742–746. doi: 10.1016/s0009-9260(98)80316-4
- Крестцово-подвздошные суставы: анатомия, топография. [Sacroiliac joints: Anatomy, topography (In Russ.)]. URL: [https://medicalplanet.su/anatomia/krestcovo\\_podvzdoshnie\\_sustavi.html](https://medicalplanet.su/anatomia/krestcovo_podvzdoshnie_sustavi.html) MedicalPlanet.

7. Diel J, Ortiz O, Losada RA, Price DB, Hayt MW, Katz DS. The sacrum: Pathologic spectrum, multimodality imaging, and subspecialty approach. *Radiographics*. 2001;21(1):83-104. doi: 10.1148/radiographics.21.1.g01ja0883
8. Vleeming A, Schuenke MD, Masi AT, Carreiro JE, Danneels L, Willard FH. The sacroiliac joint: An overview of its anatomy, function and potential clinical implications. *J Anat*. 2012;221(6):537-567. doi: 10.1111/j.1469-7580.2012.01564.x
9. Ziegeler K, Ulas ST, Poddubnyy D, Proft F, Rios Rodriguez V, Rademacher J, et al. Anatomical variation of the sacroiliac joint carries an increased risk for erosion and bone marrow oedema in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(3):1117-1123. doi: 10.1093/rheumatology/keac282
10. Herregods N, Jans LBO, Chen M, Paschke J, De Buyser SL, Renson T, et al. Normal subchondral high T2 signal on MRI mimicking sacroiliitis in children: Frequency, age distribution, and relationship to skeletal maturity. *Eur Radiol*. 2021;31(5):3498-3507. doi: 10.1007/s00330-020-07328-0
11. Herregods N, Anisau A, Schietecatte E, Vereecke E, Morbée L, Laloo F, et al. MRI in pediatric sacroiliitis, what radiologists should know. *Pediatr Radiol*. 2023;53(8):1576-1586. doi: 10.1007/s00247-023-05602-z
12. Herregods N, Maksymowych WP, Jans L, Otobo TM, Sudoł-Szopińska I, Meyers AB, et al. Atlas of MRI findings of sacroiliitis in pediatric sacroiliac joints to accompany the updated preliminary OMERACT pediatric JAMRIS (Juvenile Idiopathic Arthritis MRI Score) scoring system: Part I: Active lesions. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):1089-1098. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.003
13. Jurik AG, Herregods N. The sacroiliac joint across ages – What is normal? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2024;16:1759720X241241126. doi: 10.1177/1759720X241241126
14. Prassopoulos PK, Fafila CP, Voloudaki AE, Gourtsoyiannis NC. Sacroiliac joints: Anatomical variants on CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(2):323-327. doi: 10.1097/00004728-199903000-00029
15. El Rafei M, Badr S, Lefebvre G, Machuron F, Capon B, Flipo RM, et al. Sacroiliac joints: Anatomical variations on MR images. *Eur Radiol*. 2018;28(12):5328-5337. doi: 10.1007/s00330-018-5540-x
16. Tok Umay S, Korkmaz M. Frequency of anatomical variation of the sacroiliac joint in asymptomatic young adults and its relationship with sacroiliac joint degeneration. *Clin Anat*. 2020;33(6):839-843. doi: 10.1002/ca.23539
17. Demir M, Mavi A, Gümüşburun E, Bayram M, Gürsoy S, Nishio H. Anatomical variations with joint space measurements on CT. *Kobe J Med Sci*. 2007;53:209-217.
18. Ziegeler K, Kreuzinger V, Proft F, Poddubnyy D, Hermann KGA, Diekhoff T. Joint anatomy in axial spondyloarthritis: Strong associations between sacroiliac joint form variation and symptomatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):388-393. doi: 10.1093/rheumatology/keab318
19. Vereecke E, Morbée L, Laloo F, Chen M, Jaremko JL, Herregods N, et al. Anatomical variation of the sacroiliac joints: An MRI study with synthetic CT images. *Insights Imaging*. 2023;14(1):30. doi: 10.1186/s13244-023-01373-1
20. Badr S, Khizindar H, Boulil Y, Abou Diwan R, Demondion X, Cotten A. Anatomical variants of the sacroiliac joint. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2023;27(2):221-225. doi: 10.1055/s-0043-1761954
21. Østergaard M. MRI of the sacroiliac joints: What is and what is not sacroiliitis? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(4):357-364. doi: 10.1097/BOR.0000000000000718
22. Ziegeler K, Kreuzinger V, Diekhoff T, Roehle R, Poddubnyy D, Pumberger M, et al. Impact of age, sex, and joint form on degenerative lesions of the sacroiliac joints on CT in the normal population. *Sci Rep*. 2021;11(1):5903. doi: 10.1038/s41598-021-85303-5
23. Vereecke E, Jans L, Herregods N, Chen M, Jaremko JL, Laloo F, et al. Association of anatomical variants of the sacroiliac joint with bone marrow edema in patients with axial spondyloarthritis. *Skeletal Radiol*. 2024;53(3):507-514. doi: 10.1007/s00256-023-04435-z

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

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

# Менопауза и ревматоидный артрит. Что мы знаем на сегодняшний день?

Т.С. Паневин<sup>1,2</sup>, А.А. Сметник<sup>3</sup>, Е.Г. Зоткин<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35  
<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35  
<sup>3</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov 117997, Russian Federation, Moscow, Akademika Oparina str., 4

**Контакты:** Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru  
**Contacts:** Taras Panevin, tarasel@list.ru

Поступила 30.05.2024  
Принята 29.04.2025

Ревматоидным артритом (РА) наиболее часто страдают женщины, а дебют РА часто приходится на средний возраст наступления менопаузы. РА у женщин в сравнении с мужчинами протекает тяжелее, характеризуется трудностями достижения ремиссии и более негативным прогнозом. Результаты исследований говорят о наличии взаимосвязи между менопаузой, уровнем эстрогенов и РА. Раннее наступление менопаузы характеризуется увеличением риска развития РА, а также трудностями достижения ремиссии и более низким качеством жизни. Менопаузальная гормонотерапия (МГТ) может оказывать влияние как на риск развития РА, так и на его течение. С учетом взаимосвязи менопаузы и других состояний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и фибромиалгия, назначение МГТ, согласно зарегистрированным показаниям, может быть одним из возможных путей преодоления резистентности к терапии РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, менопауза, климактерический синдром, резистентность

**Для цитирования:** Паневин ТС, Сметник АА, Зоткин ЕГ, Насонов ЕЛ. Менопауза и ревматоидный артрит. Что мы знаем на сегодняшний день? *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):246–252.

## MENOPAUSE AND RHEUMATOID ARTHRITIS (UP TO DATE)

Taras S. Panevin<sup>1,2</sup>, Antonina A. Smetnik<sup>3</sup>, Evgeniy G. Zotkin<sup>1</sup>, Evgeniy L. Nasonov<sup>1</sup>

Rheumatoid arthritis (RA) most often affects women, and the onset of RA often occurs around the middle age of menopause. RA in women, compared to men, is more severe, characterized by difficulties in achieving remission and a more negative prognosis. Research results indicate a relationship between menopause, estrogen levels and RA. Early menopause is characterized by an increased risk of developing RA, as well as difficulty achieving remission and a lower quality of life. Menopausal hormone therapy (MHT) may influence both the risk of developing RA and its course. Given the relationship between menopause and other conditions such as obesity, cardiovascular disease, osteoporosis and fibromyalgia, off-label MHT may be one of the possible ways to overcome treatment resistance in RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, menopause, menopausal syndrome, resistance

**For citation:** Panevin TS, Smetnik AA, Zotkin EG, Nasonov EL. Menopause and rheumatoid arthritis (up to date).

*Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):246–252 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-246-252

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим иммуновоспалительным ревматическим заболеванием, характеризующимся преимущественным поражением суставов и в отсутствие адекватного лечения приводящим к их деструкции и функциональной недостаточности [1]. С учетом появления в последнее десятилетие широкого спектра новых генно-инженерных биологических препаратов, а также ингибиторов Янус-киназ число больных РА, у которых возможно достижение значимого снижения активности

или ремиссии болезни, существенно возросло, однако по-прежнему у части пациентов сохраняются клинические признаки обострения, что послужило основой для выделения отдельного фенотипа — трудно поддающегося лечению РА (D2T PA, difficult-to-treat PA) [2–4].

РА страдают преимущественно женщины, а пик дебюта заболевания приходится на возраст 45–55 лет, что в рамках клинко-гормональной классификации стадий репродуктивного старения женщины STRAW+10 (STages of Reproductive Aging Workshop; рис. 1) соответствует периодам перименопаузы и ранней постменопаузы, открывая вопрос

| Стадии            | -5                    | -4      | -3b     | -3a | -2                  | -1       | +1a           | +1b | +1c     | +2                     |
|-------------------|-----------------------|---------|---------|-----|---------------------|----------|---------------|-----|---------|------------------------|
| Терминология      | Репродуктивный период |         |         |     | Переход к менопаузе |          | Постменопауза |     |         |                        |
|                   | ранний                | расцвет | поздний |     | ранний              | поздний  | ранний        |     | поздний |                        |
|                   |                       |         |         |     | перименопауза       |          |               |     |         |                        |
| Продолжительность | различная             |         |         |     | различная           | 1–3 года | 2 года (+1)   |     | 3–6 лет | Остальной период жизни |



**Рис. 1.** Клинко-гормональная классификация стадий репродуктивного старения женщины STRAW+10 (в сокращенном виде)

о возможной взаимосвязи развития РА с возрастным дефицитом половых гормонов [5, 6]. Показано, что женщины с РА в сравнении с мужчинами имели более высокие показатели активности заболевания, относительно негативный прогноз и реже достигали ремиссии [4, 7]. В то же время среди пациенток с ранним РА женщины в постменопаузе имели более высокую активность заболевания и большую функциональную недостаточность, что сопровождалось выраженными эрозивными изменениями по данным рентгенографии [8]. Кроме того, женщины с РА в пременопаузе в сравнении с женщинами в постменопаузе на фоне инициации терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) отмечали более выраженную позитивную динамику функционального статуса, который оценивался по HAQ (Health Assessment Questionnaire) [9].

Репродуктивные факторы у женщин могут оказывать влияние на риск развития и течение РА (табл. 1) [10]. Взаимосвязь между менопаузой и РА может быть обусловлена снижением иммуномодулирующего эффекта эстрогенов [11]. В отличие от противовоспалительного эффекта андрогенов, влияние эстрогенов на иммунную систему носит более сложный характер и зависит от того типа клеток, на которые оказывается воздействие, а также от их концентрации [12]. Эстрогены через эстрогеновые рецепторы (в основном ER $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ )) влияют на Т- и В-клеточное звено, оказывая активирующее действие на В-клетки и ингибирующее – на Т-клетки. Особенно выраженный эффект проявляется при высоком уровне эстрогенов, что сопровождается ингибированием Th1 (T helper) и Th17. Низкое содержание эндогенных эстрогенов в организме повышает в первую очередь риск Т-опосредованных аутоиммунных заболеваний [10]. И наоборот, стимуляция В-клеточного звена эстрогенами может индуцировать развитие таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка [11]. Эстрогены также подавляют функцию нейтрофилов, активность NK (natural killers) клеток и моноцитов, участвующих в развитии аутовоспаления [13]. Наступление менопаузы ассоциировано с более высокими уровнями таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [14].

**Таблица 1.** Влияние различных гинекологических факторов на развитие и течение ревматоидного артрита [10]

| Состояние  | Влияние на ревматоидный артрит   |
|--|--|
| <b>До наступления менопаузы</b>                    |  |
| Раннее менархе (до 9 лет)                          | Увеличивает риск развития  |
| Применение комбинированных оральных контрацептивов | Не изменяет риск развития  |
| Беременность                                       | Сопровождается снижением активности  |
| Послеродовое грудное вскармливание                 | Сопровождается увеличением активности  |
| Число беременностей                                | Не изменяет риск развития  |
| <b>После наступления менопаузы</b>                 |  |
| Ранняя менопауза (до 45 лет)                       | Увеличивает риск развития  |
| Постменопауза                                      | Увеличивает риск развития или активности   |
| Менопаузальная гормональная терапия                | Может увеличивать риск развития РА? После развития РА не приводит к увеличению активности; возможно, приводит к уменьшению |

*Примечание:* РА – ревматоидный артрит

Менопауза, характеризующаяся естественным выраженным снижением уровня эстрогенов, сопровождается провоспалительными изменениями. Показано, что снижение уровня 17 $\beta$ -эстрадиола в постменопаузе сопровождается увеличением содержания таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  [15]. В 2018 г. С. Engdahl и соавт. [16] предположили наличие возможного механизма влияния эстрогенов на иммунную систему, в частности, показав, что эстрогены могут активировать сиалирование Fc-фрагмента иммуноглобулина G (IgG) путем увеличения экспрессии гена *St6gal-1*, ответственного за синтез фермента  $\beta$ -галактозид- $\alpha$ 2,6-сиалилтрансферазы-1 в плазмобластах, в то время как менопауза сопровождается угнетением процессов сиалирования. РА также ассоциирован со снижением активности процессов сиалирования в синовиальных фибробластах, что нарушает взаимодействие с галектином-3 и приводит к провоспалительному фенотипированию клеток [17]. В то же время показано, что применение эстрогенов характеризуется ингибированием процессов галактозилирования IgG, активация которых, напротив, приводит к увеличению иммунологической активности антител через лектиновый путь [18].

Менопауза сопровождается изменением уровня половых гормонов: характерно устойчивое повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижение уровня эстрадиола. В этом контексте интересны результаты недавнего исследования 79 пациенток с РА и 50 сопоставимых по возрасту женщин из группы контроля. При РА авторы наблюдали более высокий уровень ФСГ, чем в контроле (в среднем 57,6 $\pm$ 15,9 и 43,1 $\pm$ 19,5 Ед/л соответственно;  $p=0,025$ ) [19], а женщины, которые оказались в наивысшем квартиле по уровню ФСГ, имели более высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и индексов активности DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка) и DAS28-СОЭ в сравнении с наименьшим квадрилем. На основании полученных результатов авторы предположили, что ФСГ может независимо оказывать провоспалительный эффект за счет увеличения экспрессии Толл-подобных рецепторов 4-го типа (ТЛР-4), что приводит к увеличению выработки ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [20].

Кроме того, наступление менопаузы связано с развитием соматических заболеваний, ассоциированных с метаболическими нарушениями, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, подагра и др., а также с фибромиалгией, что может затруднять достижение ремиссии при назначении противоревматических препаратов [2]. Увеличение веса является одним из характерных сопутствующих состояний в период постменопаузы и в некоторых случаях развивается еще до прекращения менструаций (менопаузальный метаболический синдром) [21]. Фибромиалгия характеризуется развитием распространенных болей, ассоциированных с нарушением восприятия болевого импульса, и развивается у женщин значительно чаще, чем у мужчин, зачастую дебютируя после наступления менопаузы [22]. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, к которым относится РА, фибромиалгия развивается значимо чаще за счет так называемого феномена «центральной сенситизации» [23, 24]. В то же время можно предположить наличие анальгетического эффекта эстрогенов, связанного с их взаимодействием через рецепторы в центральной нервной системе, что косвенно подтверждается развитием артралгий, особенно при стремительном

снижении уровня эстрогенов в менопаузе, при использовании ингибиторов ароматазы, после проведения пангистерэктомии, а также на фоне отмены менопаузальной гормонотерапии (МГТ) [25].

Наконец, как менопауза, так и РА сопровождаются повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем этот риск связан с частотой и выраженностью приливов [26, 27]. В недавнем отечественном исследовании было показано, что раннее наступление менопаузы в 2,1 раза увеличивало риск развития атеросклероза у пациентов с РА наряду с такими факторами, как прием преднизолона и наличие артериальной гипертензии [28]. Также известно влияние эстрогенов на мышечную ткань, что важно в контексте развития саркопении и отражено в ряде исследований. Так, на большом клиническом материале ( $n=277$ ) было показано, что менопауза являлась значимым фактором риска снижения мышечной массы и мышечной силы у больных РА (отношение шансов (ОШ) – 4,45; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,86–10,64), не ответивших на БПВП [29].

За последние 5 лет вышел ряд крупных работ, посвященных оценке роли менопаузы и МГТ в развитии РА, что послужило поводом для подготовки настоящего обзора.

**Целью** обзора является актуализация имеющихся данных о влиянии менопаузы и менопаузальной гормонотерапии на ревматоидный артрит.

### Ранняя менопауза и ее влияние на ревматоидный артрит

Ранней менопаузой называют прекращение менструаций до достижения возраста 45 лет [30]. Частота раннего прекращения менструаций в общей популяции составляет 5%, однако в ряде работ указывается на тот факт, что женщины с РА чаще имели раннюю менопаузу [31]. В связи с этим проводились исследования, оценивавшие показатели овариального резерва (антимюллерового гормона (АМГ)) среди женщин с РА с сохраненным циклом в сравнении со здоровыми женщинами, однако однозначных результатов получено не было: в двух исследованиях средний уровень АМГ при РА был статистически значимо ниже, еще в одном исследовании статистически значимых различий выявлено не было. При этом следует отметить, что взаимосвязь между уровнем АМГ и применением метотрексата в дозах 10–25 мг/нед. отсутствовала [32–34].

Результаты имеющихся исследований говорят о том, что ранняя менопауза ассоциируется с увеличением риска развития РА, а у женщин с установленным РА ранняя менопауза сопровождается более высокой активностью, стойкой болью и низким качеством жизни.

Так, по результатам проспективного когортного исследования 223,5 тыс. женщин, включенных в биобанк Великобритании и наблюдавшихся в среднем 12,4 года, у 3313 из них в последующем развился РА. Ранняя менопауза была ассоциирована с более высоким риском развития РА в сравнении с группой со своевременным возрастом ее наступления (относительный риск (ОР) – 1,46; 95% ДИ: 1,27–1,67) [35]. Проведение гистерэктомии или оофорэктомии также ассоциировалось с более высоким риском развития РА в данном исследовании.

При ретроспективном анализе результатов крупного исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) также было показано, что преждевре-

менная менопауза (до 40 лет) была ассоциирована с более высоким риском развития РА в постменопаузе (ОШ=2,53; 95% ДИ: 1,41–4,53). В группу сравнения вошли женщины, у которых возраст наступления менопаузы составил 50 лет и старше [36].

Еще один ретроспективный анализ, в который были включены 749 женщин с РА в постменопаузе, показал, что развитие РА до менопаузы ассоциировано с более ранним возрастом ее наступления. При этом дебют РА до 35 лет был ассоциирован с увеличением риска преждевременного прекращения менструаций (до 40 лет) более чем в 9 раз [37].

Крупное национальное проспективное наблюдательное исследование, в которое вошли 2878 женщин с РА из корейской популяции, продемонстрировало, что женщины с ранним наступлением менопаузы ( $n=437$ ; 15,2%) имели более высокую активность заболевания по индексам DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение данных индексов в течение 5-летнего периода наблюдения. Также женщины с ранней менопаузой имели более низкую оценку состояния своего здоровья, худшие показатели качества жизни, выраженную слабость и нарушения сна в сравнении с группой со своевременным наступлением менопаузы [38].

Схожие результаты были получены в исследовании канадской когорты женщин в постменопаузе с ранним РА ( $n=534$ ), у которых раннее наступление менопаузы (у 17% исследуемых) ассоциировалось с более выраженной болью, а также с худшими показателями общей оценки своего здоровья [39].

Таким образом, результаты большинства исследований говорят о том, что раннее наступление менопаузы ассоциировано как с повышенным риском развития РА, так и с более активным его течением, приводящим к снижению качества жизни.

### Менопаузальная гормонотерапия и ее влияние на ревматоидный артрит

МГТ является эффективным методом коррекции клинических нарушений и профилактики остеопороза, особенно при раннем и преждевременном наступлении менопаузы, однако исследования, посвященные изучению влияния эстрогенов на развитие и течение РА, немногочисленны и имеют разнонаправленный характер (табл. 2).

В исследовании французской когорты женщин в возрасте 40–64 лет на момент включения, находившихся в постменопаузе ( $n=78\ 391$ ), у 637 из которых развился РА, было показано, что применение какого-либо гормонального воздействия (комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или МГТ) не сопровождалось увеличением риска развития РА [40]. В то же время наличие от 4 до 6 факторов, отражающих суммарное время воздействия эстрогенов за репродуктивный период (раннее менархе, более 3 беременностей, наличие гистерэктомии в анамнезе, применение КОК, применение МГТ, поздняя менопауза), сопровождалось снижением риска развития РА (ОР=0,37; 95% ДИ: 0,2–0,8). Контрольную группу составили женщины, которые имели не более 1 из указанных факторов. Примечательно, что ни один из данных факторов по отдельности не приводил к значимому снижению риска РА.

В ретроспективном анализе на основе крупнейшего исследования оценки безопасности и эффективности МГТ

Таблица 2. Результаты исследований о влиянии менопаузальной гормонотерапии на риск развития ревматоидного артрита

| Исследование                 | Количество женщин (из них с РА; %) | Препарат  | Риск развития РА   |
|------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Французская когорта E3N [40] | 78 391 (637; 0,81%)                | Не указан   | Не изменялся (числовые данные для МГТ не представлены)   |
| WHI [41]                     | 27 347 (105; 0,38%)                | КЭЭ+МДПА  | Не изменялся (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,51–1,10)  |
| KNHANES [42]                 | 8 789                              | Не указан   | Не изменялся (ОШ=0,8; 95% ДИ: 0,62–1,04)   |
| EIRA [43]                    | 1 584                              | Не указан   | Снижался риск развития АЦЦП-позитивного РА (ОШ=0,6; 95% ДИ: 0,3–0,9)   |
| NHIS [44]                    | 138 424 (567; 0,41%)               | Эстрадиола валерат, эстрадиола гемигидрат, тиболон, КЭЭ | – Не изменялся (ОР=1,12; 95% ДИ: 0,99–1,26) и не зависел от типа эстрогена и гестагена<br>– При применении МГТ до 3 лет увеличивался (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,13–1,45)                                |
| NHIS [45]                    | 1 357 736 (6 056; 0,45%)           | Не указан   | Увеличивался (ОР=1,25; 95% ДИ: 1,09–1,44 через 5 лет применения)   |
| UKB [46]                     | 239 785 (2 320; 0,97%)             | Не указан   | – Увеличивался риск развития РА после 60 лет при применении МГТ в анамнезе (ОР=1,16; 95% ДИ: 1,06–1,26)<br>– Текущее применение МГТ не увеличивало риск позднего РА (ОР=1,19; 95% ДИ: 0,88–1,63) |

**Примечание:** РА – ревматоидный артрит; МГТ – менопаузальная гормонотерапия; КЭЭ – конъюгированный эквинный эстроген; МДПА – медроксипрогестерона ацетат; ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

WHI (Women's Health Initiative) среди 27 347 женщин, из которых лишь 105 страдали РА (что значительно меньше в сравнении с общепопуляционными показателями), применение монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии конъюгированными эквинными эстрогенами и медроксипрогестерона ацетатом не сопровождалось изменением риска развития РА (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,51–1,10) [41]. В корейском исследовании KNHANES (Korea National Health and Nutrition Examination Survey) применение МГТ также сопровождалось статистически не значимым снижением риска развития РА (ОШ=0,8; 95% ДИ: 0,62–1,04) [42]. В ретроспективном исследовании на основе шведского исследования EIRA (Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis) среди 527 женщин с РА и 1057 здоровых женщин применение МГТ на момент исследования (комбинированной терапии, но не монотерапии эстрогенами) сопровождалось снижением риска развития позитивного по антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) РА (ОШ=0,6; 95% ДИ: 0,3–0,9) [43].

С другой стороны, в корейском ретроспективном когортном исследовании по типу «случай-контроль» среди 138 424 женщин, получавших МГТ, РА развился в 567 случаях, что было сопоставимо с группой не получавших МГТ (ОР=1,12; 95% ДИ: 0,99–1,26). Данный эффект не зависел от типа применяемого эстрогена (эстрадиола валерат, эстрадиола гемигидрат или конъюгированный эквинный эстроген) и гестагена. Однако при меньшей длительности применения МГТ (менее 3 лет) риск развития РА в сравнении с теми, кто не принимал МГТ, становился статистически значимым (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,13–1,45) [44]. При внутрigrupповом анализе данный эффект имел место при назначении тиболона или комбинированной эстроген-гестагенной МГТ, в то время как для монотерапии эстрогенами статистически значимого повышения риска РА не отмечалось. Результаты данного исследования могут быть также связаны с наличием «накопительного эффекта» воздействия эстрогенов. С другой стороны, суставная боль, которая является основным симптомом наряду со скованностью при РА, может быть изначально воспринята как проявление менопаузальных симптомов и послужить одним из дополнительных факторов решения о назначении МГТ. Отдельного интереса

заслуживает факт отсутствия увеличения риска РА при использовании монотерапии эстрогенами даже в краткосрочной перспективе, что может быть связано с возможным влиянием на риск развития РА и гестагенного компонента МГТ.

В другом крупном анализе национального южнокорейского исследования среди 1,36 млн женщин в постменопаузе со средним периодом наблюдения 8,2 года было зарегистрировано 6056 случаев РА. Применение МГТ сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития серопозитивного РА, при этом ОР возрастал по мере увеличения длительности МГТ и составил 1,25 (95% ДИ: 1,09–1,44) через 5 лет [45].

Ретроспективный анализ базы данных биобанка Великобритании (более 200 тыс. женщин) показал, что применение эстроген-содержащих КОК в анамнезе сопровождалось снижением риска развития РА после 60 лет (ОР=0,89; 95% ДИ: 0,82–0,96), при этом МГТ в анамнезе ассоциировалась с увеличением риска развития РА после 60 лет (ОР=1,16; 95% ДИ: 1,06–1,26) [46]. Интересно, что текущее применение МГТ на момент включения в исследование не сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития позднего РА (ОР=1,19; 95% ДИ: 0,88–1,63).

В качестве дискуссии могут быть использованы следующие суждения. С одной стороны, пациентки, получавшие МГТ, могли иметь более тяжелое течение менопаузы, что потребовало назначения терапии. То есть, возможно, тяжесть климатерического синдрома, а не факт приема МГТ, является фактором риска развития РА, если взять за основу аналогию объяснений взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний с тяжестью приливов. Эта гипотеза может также объяснять, почему на фоне приема КОК не происходило увеличения риска РА. С другой стороны, влияние на риск может быть обусловлено разными дозами эстрогенов, входивших в состав МГТ и КОК. Еще одним важным моментом интерпретации результатов данного исследования может быть преобладание эстрогена у женщин в постменопаузе, поскольку эстроген, в отличие от эстрадиола, обладает провоспалительным эффектом, что выражается в активации сигнального пути NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), который играет важную роль в патогенезе РА [47]. Женщины,

имеющие более выраженные проявления климактерического синдрома, могут иметь более низкие уровни эстрадиола и, соответственно, более высокие – эстрона. Интерпретация результатов данного исследования ограничена в связи с анамнестическим характером предоставленной информации относительно наличия РА. Кроме того, отсутствуют уточнения по составу МГТ как эстрогенного, так и гестагенного компонента, которые, возможно, могут иметь различное влияние на исследуемое событие.

Влияние МГТ при уже установленном РА на его клиническую картину и активность описано в ограниченном количестве исследований с небольшими выборками и в целом проявляется снижением СОЭ, индекса активности РА DAS28, а также улучшением субъективных показателей оценки боли и скованности [48].

Отдельно следует отметить результаты ретроспективного анализа 5 крупных клинических исследований (LITHE, AMBITION, TOWARD, FUNCTION и SUMMACTA), в которые были включены 4474 женщины (62,9% в постменопаузе, 9,2% в перименопаузе), получавшие традиционные БПВП либо их комбинацию с тоцилизумабом. Оказалось, что перименопаузальный статус ассоциировался с низкой вероятностью достижения ремиссии по SDAI и DAS28-СОЭ в сравнении с женщинами в пременопаузе (скорректированный ОР=0,78; 95% ДИ: 0,61–0,99), в то время как прием экзогенных эстрогенов (255 женщин в пременопаузе и 47 женщин в постменопаузе) на фоне или до назначения противоревматической терапии был связан с более частым достижением ремиссии (скорректированный ОР=1,20; 95% ДИ: 1,01–1,43) [49]. Результаты данного исследования могут свидетельствовать о возможном существовании «терапевтического окна» в менопаузальном переходе, когда экзогенное воздействие эстрогенов могло бы увеличить шансы достижения ремиссии РА с помощью БПВП и/или ГИБП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46. doi: 10.1002/art.21575
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: The sex ratio. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:212-222. doi: 10.1196/annals.1351.019
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159-1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362
- Jawaheer D, Maranian P, Park G, Lahiff M, Amjadi SS, Paulus HE. Disease progression and treatment responses in a prospective DMARD-naïve seropositive early rheumatoid arthritis cohort: Does gender matter? *J Rheumatol.* 2010;37(12):2475-2485. doi: 10.3899/jrheum.091432
- Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1809-1816.
- Alpizar-Rodriguez D, Förger F, Courvoisier DS, Gabay C, Finckh A. Role of reproductive and menopausal factors in functional and structural progression of rheumatoid arthritis: Results from the SCQM cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(3):432-440. doi: 10.1093/rheumatology/key311
- Cutolo M, Gotelli E. Complex role of oestrogens in the risk and severity of rheumatoid arthritis in menopause. *RMD Open.* 2023;9(2):e003176. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003176
- Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: State of the art. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(11):628-644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4
- Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28(5):521-574. doi: 10.1210/er.2007-0001
- Islander U, Jochems C, Lagerquist MK, Forsblad-d'Elia H, Carlsten H. Estrogens in rheumatoid arthritis; the immune system

## Заключение

Настоящий анализ литературы посвящен изучению влияния эстрогенов и их дефицита в период перименопаузы и постменопаузы на развитие и течение РА. Актуальность проблемы связана с тем, что пик заболеваемости РА, по данным эпидемиологических исследований, в последние десятилетия стал смещаться в сторону старшего возраста [50]. При этом распространенность РА среди женщин существенно превышает аналогичные показатели у мужчин.

Представленные в литературе данные не позволяют получить однозначный ответ на вопрос о целесообразности коррекции дефицита эстрогенов в период менопаузального перехода для профилактики развития РА. Вместе с тем с учетом взаимосвязи менопаузы с такими состояниями, как ожирение, сердечно-сосудистая патология, остеопороз, фибромиалгия и другие нарушения, назначение МГТ по зарегистрированным показаниям может стать одним из возможных путей преодоления резистентности к терапии РА.

*Обзор литературы выполнен в рамках государственного задания по теме № 125020301268-4 «Персонализация лечения ревматоидного артрита, направленного на поддержание стойкой ремиссии с учетом клинических и молекулярно-биологических предикторов ответа на базисную терапию».*

## 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*

- and bone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):14-29. doi: 10.1016/j.mce.2010.05.018
14. Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, Cavaillon JM, et al. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age (Dordr).* 2012;34(2):415-425. doi: 10.1007/s11357-011-9244-2
  15. Al-Salman H. 17 $\beta$ -estradiol hormone and interleukin 1-beta change related to menopause in the women with rheumatoid arthritis. *Asian J Pharm.* 2019;13(02). doi: 10.22377/ajp.v13i02.31066
  16. Engdahl C, Bondt A, Harre U, Raufer J, Pfeifle R, Campone-schi A, et al. Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: A potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):84. doi: 10.1186/s13075-018-1586-z
  17. Ohmi Y, Ise W, Harazono A, Takakura D, Fukuyama H, Baba Y, et al. Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis. *Nat Commun.* 2016;7:11205. doi: 10.1038/ncomms11205
  18. Gupta P, Sághy T, Nordqvist J, Nilsson J, Carlsten H, Horkeby K, et al. Impact of estrogen on IgG glycosylation and serum protein glycosylation in a murine model of healthy postmenopause. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1243942. doi: 10.3389/fendo.2023.1243942
  19. Zhang X, Qiao P, Guo Q, Liang Z, Pan J, Wu F, et al. High follicle-stimulating hormone level associated with risk of rheumatoid arthritis and disease activity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:862849. doi: 10.3389/fendo.2022.862849
  20. Qian H, Jia J, Yang Y, Bian Z, Ji Y. A follicle-stimulating hormone exacerbates the progression of periapical inflammation through modulating the cytokine release in periodontal tissue. *Inflammation.* 2020;43(4):1572-1585. doi: 10.1007/s10753-020-01234-9
  21. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic syndrome during menopause. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):595-603. doi: 10.2174/157016116666180904094149
  22. Pamuk ON, Dönmez S, Cakir N. Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: A comparative study. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):561-564. doi: 10.1007/s10067-009-1087-1
  23. Eisenberger NI, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: The role of sex differences. *Neuroimage.* 2009;47(3):881-890. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.040
  24. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):197-209 [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: Pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
  25. Паневин ТС, Бобкова АО, Каратеев АЕ, Зоткин ЕГ. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):683-688. [Panevin TS, Bobkova AO, Karateev AE, Zotkin EG. Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review. *Tерапевтический архив.* 2022;94(5):683-688 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201490
  26. Круглый ЛБ, Фомичева ОА, Карпов ЮА, Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые осложнения ревматоидного артрита: распространенность и патогенез. *Кардиология.* 2016;6:89-95. [Krougly LB, Fomicheva OA, Karпов YA, Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: Prevalence and pathogenesis. *Kardiologiya.* 2016;6:89-95 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.6.89-95
  27. Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, Vanden Noven M, Stokes W, Carter JR, et al. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022;323(6):H1270-H1280. doi: 10.1152/ajpheart.00477.2022
  28. Осипова ИВ, Стародубова ЮН. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом. *Кардиология.* 2024;64(1):67-79. [Osipova IV, Starodubova YN. Prediction of cardiovascular diseases in women with rheumatoid arthritis. *Kardiologiya.* 2024;64(1):67-79 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2024.1.n2616
  29. Gomez-Ramirez EE, Ramirez-Villafañá M, Gamez-Nava JI, Cons-Molina F, Rodriguez Jimenez NA, Saldaña-Cruz AM, et al. Risk factors of muscle wasting in women with rheumatoid arthritis: Relevance of the persistent failure of conventional combination therapy. *Healthcare (Basel).* 2022;10(10):2004. doi: 10.3390/healthcare10102004
  30. Российское общество акушеров-гинекологов. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.;2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Menopause and climacteric state in women: Clinical guidelines. Moscow;2021 (In Russ.)].
  31. Паневин ТС, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях. *Гинекология.* 2023;25(4):428-434. [Panevin TS, Ledina AV, Zotkin EG. Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases: A review. *Gynecology.* 2023;25(4):428-434 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20795696.2023.4.202366
  32. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Schipper I, Dolhain RJ. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1534-1538. doi: 10.1002/acr.22013
  33. Brouwer J, Dolhain RJEM, Hazes JMW, Visser JA, Laven JSE. Reduced ovarian function in female rheumatoid arthritis patients trying to conceive. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(5):327-335. doi: 10.1002/acr2.11043
  34. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse MEB. Fertility and ovarian reserve among women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2019;46(5):455-459. doi: 10.3899/jrheum.180176
  35. Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: A prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD Open.* 2024;10(1):e003338. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003338
  36. Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, Perry C, Archer DF. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause.* 2013;20(9):930-935. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a14372
  37. Banas T, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, Niewęgłowska D, Juszczyk G, Ludwin A, et al. Age at natural menopause in women on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Menopause.* 2016;23(10):1130-1138. doi: 10.1097/GME.0000000000000674
  38. Park EH, Kang EH, Lee YJ, Ha YJ. Impact of early age at menopause on disease outcomes in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: A large observational cohort study of Korean patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2023;9(1):e002722. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002722
  39. Wong LE, Huang WT, Pope JE, Haraoui B, Boire G, Thorne JC, et al. Effect of age at menopause on disease presentation in early rheumatoid arthritis: Results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(5):616-623. doi: 10.1002/acr.22494
  40. Salliot C, Nguyen Y, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Lifetime female hormonal exposure and risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women: Results from the French E3N cohort. *Joint Bone Spine.* 2022;89(5):105374. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105374
  41. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: The women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2008;59(3):302-310. doi: 10.1002/art.23325

42. Jeong HS, Hong SJ, Choi SJ, Kim JH, Song GG, Jung JH. Effects of oral contraceptives on rheumatoid arthritis in Korean menopausal women: A nationwide cross-sectional study. *Maturitas*. 2018;112:24-28. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.03.017
43. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(5):449-457. doi: 10.1007/s10654-015-0004-y
44. Yuk JS, Seo YS, Im YH, Kim JH. Menopausal hormone therapy and risk of seropositive rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study in Korea. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152280. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152280
45. Eun Y, Jeon KH, Han K, Kim D, Kim H, Lee J, et al. Menopausal factors and risk of seropositive rheumatoid arthritis in postmenopausal women: A nationwide cohort study of 1.36 million women. *Sci Rep*. 2020;10(1):20793. doi: 10.1038/s41598-020-77841-1
46. Hadizadeh F, Johansson T, Johansson Å, Karlsson T, Ek WE. Effects of oral contraceptives and menopausal hormone therapy on the risk of rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(8):2101-2108. doi: 10.1093/rheumatology/kead513
47. Diaz-Ruano AB, Martinez-Alarcon N, Perán M, Benabdellah K, Garcia-Martinez MLÁ, Preda O, et al. Estradiol and estrone have different biological functions to induce NF- $\kappa$ B-driven inflammation, EMT and stemness in ER+ cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1221. doi: 10.3390/ijms24021221
48. Паневин ТС, Юренева СВ, Зоткин ЕГ, Кошелева НМ. Менопаузальная гормонотерапия при ревматоидном артрите. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):149-158 [Panevin TS, Yurenova SV, Zotkin EG, Kosheleva NM. Morphological structure of the placenta as a result of its increment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):149-158 (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro20222801114
49. Daraghme DN, Hopkins AM, King C, Abuhelwa AY, Wechalekar MD, Proudman SM, et al. Female reproductive status and exogenous sex hormone use in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab and csDMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):583-595. doi: 10.1093/rheumatology/keac357
50. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463-1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920

**Паневин Т.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

**Сметник А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>

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

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

# Долгосрочная эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом пациентов с анкилозирующим спондилитом в реальной клинической практике: двухлетние данные наблюдательного исследования LIBRA

Ш.Ф. Эрдес<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>2,3</sup>, И.З. Гайдукова<sup>2,3</sup>, О.Н. Аношенкова<sup>4</sup>, И.Б. Виноградова<sup>5</sup>, Ю.Ю. Грабовецкая<sup>6</sup>, С.Ю. Давидьян<sup>7</sup>, О.Е. Епифанова<sup>8</sup>, Н.А. Кирюхина<sup>7</sup>, Л.В. Маснева<sup>9</sup>, И.В. Меньшикова<sup>10</sup>, О.Н. Мироненко<sup>11</sup>, Н.Е. Никуленкова<sup>12</sup>, Т.В. Поварова<sup>13</sup>, А.Н. Полятика<sup>14</sup>, Р.Р. Самигуллина<sup>2</sup>, А.З. Сизиков<sup>15</sup>, И.Н. Тотров<sup>16</sup>, И.Ф. Умнова<sup>17</sup>, А.Л. Чудинов<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный

государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова» Минздрава России

198015, Российская Федерация,

Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 имени

В.А. Насоновой» 190068, Российская

Федерация, Санкт-Петербург,

ул. Большая Подъяечская, 30

<sup>4</sup>Медицинский центр «Максимум здоровья»

634021, Российская Федерация, Томск,

просп. Фрунзе, 172/3

<sup>5</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница

432063, Российская Федерация, Ульяновск,

ул. III Интернационала, 7

<sup>6</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница

Калининградской области»

236000, Российская Федерация,

Калининград, ул. Клиническая, 74

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Актуальность.** В реальной практике наряду с индексами оценки активности заболевания все чаще применяется показатель «удержание на терапии», который предоставляет важную информацию об эффективности, безопасности, соблюдении режима лечения и удобстве применения препарата.

**Цель исследования LIBRA** — получение данных о безопасности нетакимаба (НТК) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), в том числе с различными коморбидными заболеваниями, а также оценка удержания на терапии в течение 2 лет наблюдения в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Набор пациентов проводился с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. в 23 центрах на территории Российской Федерации, срез данных — июнь 2024 г. В исследовании приняли участие 137 пациентов с АС, которым была назначена терапия НТК до включения в исследование. Клинические данные и данные анамнеза на первом визите вносились ретроспективно на основании медицинской документации; последующие визиты на 12-й, 24-й, 52-й, 76-й и 104-й недели терапии проходили в рамках исследования. Средний возраст пациентов на начало терапии составил 42,3 года; 34,3% пациентов ранее получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

**Результаты.** Медиана длительности наблюдения в рамках исследования составила 104 недели (от 1 до 137 недель). К 104-й неделе от начала терапии НТК 85,5% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 79,7–91,8) пациентов с АС продолжали ее. Пациенты, которые имели предшествующий опыт применения ГИБП, имели несколько меньшую частоту удержания на терапии НТК на 104-й неделе по сравнению с теми, кто не получал ранее ГИБП: 78,9% (95% ДИ: 67,5–92,2) и 88,7% (95% ДИ: 82,3–95,5) соответственно, однако эти различия не достигают статистической значимости ( $p=0,16$ ). 21 (15,3%) из 137 пациентов выбыл из исследования до визита 6. Основными причинами прекращения участия в исследовании были потеря из-под наблюдения ( $n=7$ ; 5,1%) и неэффективность терапии ( $n=6$ ; 4,4%).

Индексы активности АС BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) снизились за первые 3 месяца лечения НТК на треть, а за год терапии — вдвое. Тенденция к снижению активности сохранялась и на втором году лечения, хотя этот процесс уже был не столь значительным. К 104-й неделе терапии низкой активности заболевания ( $1,3 < ASDAS < 2,1$ ) достигли 52,9% (95% ДИ: 47,3–58,4), неактивного заболевания ( $ASDAS < 1,3$ ) — 21,3% (95% ДИ: 12,8–29,8) пациентов. Подавляющее большинство пациентов хорошо переносят НТК, нежелательные явления были зарегистрированы у 8 (6,0%) больных.

**Заключение.** Удержание на терапии НТК у больных АС к 104-й неделе от ее начала составило 85,5%. Низкой активности или неактивного заболевания к 24-му месяцу терапии достигли 74% пациентов. Анализ безопасности указывает на то, что большинство пациентов удовлетворительно переносят НТК

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, рентгенологический аксиальный спондилоартрит, нетакимаб, выживаемость терапии, нежелательные явления

**Для цитирования:** Эрдес ШФ, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Виноградова ИБ, Грабовецкая ЮЮ, Давидьян СЮ, Епифанова ОЕ, Кирюхина НА, Маснева ЛВ, Меньшикова ИВ, Мироненко ОН, Никуленкова НЕ, Поварова ТВ, ПолятикаАН, Самигуллина РР, Сизиков АЭ, Тотров ИН, Умнова ИФ, Чудинов АЛ. Долгосрочная эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом пациентов с анкилозирующим спондилитом в реальной клинической практике: двухлетние данные наблюдательного исследования LIBRA. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):253–261.

## REAL-WORLD RETENTION RATE, EFFECTIVENESS, AND SAFETY OF NETAKIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: TWO-YEAR RESULTS OF THE REAL WORLD EVIDENCE LIBRA STUDY

Shandor Erdes<sup>1</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>2,3</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>2,3</sup>, Olga N. Anoshenkova<sup>4</sup>, Irina B. Vinogradova<sup>5</sup>, Yulia Yu. Grabovetskaya<sup>6</sup>, Satenik Yu. Davidyan<sup>7</sup>, Olga E. Epifanova<sup>8</sup>, Nataliya A. Kiryukhina<sup>7</sup>, Lyudmila V. Masneva<sup>9</sup>, Irina V. Menshikova<sup>10</sup>, Olga N. Mironenko<sup>11</sup>, Natalya E. Nikulenkova<sup>12</sup>, Tatyana V. Povarova<sup>13</sup>, Anna N. Polyatika<sup>14</sup>, Ruzana R. Samigullina<sup>2</sup>, Alexey E. Sizikov<sup>15</sup>, Igor N. Totrov<sup>16</sup>, Irina F. Umnova<sup>17</sup>, Anton L. Chudinov<sup>2,3</sup>

Under real-world clinical practice together with indices for assessing disease activity and the effectiveness of therapy, drug retention provides critical information on efficacy, safety, compliance and convenience of use.

105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
 8000 Медицинский центр «РевмаМед» 167031, Российская Федерация, Сыктывкар, ул. Клары Цеткин, 50  
 90ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» 308007, Российская Федерация, Белгород, ул. Некрасова, 8/9  
 10ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
 11АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1  
 12ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница» 600023, Российская Федерация, Владимир, Судогодское шоссе, 41  
 13ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов» 410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7а, стр. 2  
 14ООО «Артрология» 690042, Российская Федерация, Владивосток, ул. Басаргина, 42в  
 15ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» 630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

**The aim** – to obtain data on the safety of netakimab (NTK) in a population of patients with ankylosing spondylitis (AS), including various somatic diseases, as well as to assess retention on therapy during 2 years of observation in real world clinical practice.

**Materials and methods.** Patients were recruited for the study from August 2020 to December 2021 at 23 centers in the Russian Federation. The study included 137 patients who were prescribed netakimab therapy before enrollment. Clinical and medical history data for the first visit were entered retrospectively, and following visits at 12, 24, 52, 76, 104 weeks of therapy were collected within the study. The average age of the patients 42,3 y. O., 34.3% of them with previous biologics therapy.

**Results.** Median observation period was 104 weeks (range 1–137 weeks). At the end of the analyzed period (104 weeks of therapy), 85.5% [95% confidence interval (95% CI): 79.7–91.8] of patients continued treatment with Netakimab. Retention on NTK therapy was slightly better in “bio-naïve” vs patients who received biologics earlier: 88.7% (95% CI: 82.3–95.5) and 78.9% (95% CI: 67.5–92.2), respectively, without significant differences between groups ( $p=0.16$ ). 21 (15.3%) patients withdrew from study before visit 6. The main end of study reasons was lost to follow-up – 7 (5.1%) patients, and treatment inefficacy – 6 (4.4%) patients. The BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein) showed statistically significant decreases from baseline: by three times during the first 3 months of therapy and two times decrease during the first year of treatment. This trend continued in the second year of treatment, although with a lower rate of reduction. By week 104 of therapy, 52.9% (95% CI: 47.3–58.4) reached low disease activity ( $1.3 < \text{ASDAS} < 2.1$ ), 21.3% (95% CI: 12.8–29.8) had inactive disease ( $\text{ASDAS} < 1.3$ ). Netakimab was well tolerated by patients: AEs, related to therapy according to the investigator’s opinion, were reported in 8 (6.0%) patients.

**Conclusions.** In real-world clinical practice, 85.5% of patients continued treatment with Netakimab at the end of 104 weeks. By 104 weeks 74% patients had low disease activity or inactive disease. Netakimab was well tolerated by most of patients.

**Key words:** ankylosing spondylitis, radiological axial spondyloarthritis, Netakimab, drug retention rate, adverse events

**For citation:** Erdes S, Mazurov VI, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, Vinogradova IB, Grabovetskaya YuYu, Davidian SYu, Epifanova OE, Kiryukhina NA, Masneva LV, Menshikova IV, Mironenko ON, Nikulenkova NE, Povarova TV, Polyatika AN, Samigullina RR, Sizikov AE, Totrov IN, Umnova IF, Chudinov AL. Real-world retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: Two-year results of the real world evidence LIBRA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):253–261 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-253-261

Анкилозирующий спондилит (АС), или рентгенологический аксиальный спондилоартрит (аксСпА), считается ключевой нозологической формой группы аксСпА. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и определение места нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в процессе лечения в начале двухтысячных годов позволило разработать действующую концепцию стратегии терапии АС с оптимистичным прогнозом заболевания.

Современные отечественные и зарубежные рекомендации по лечению АС предполагают применение персонифицированного подхода, включающего фармакологические и нелекарственные методы лечения, направленные на уменьшение воспаления, торможение структурного прогрессирования и сохранение функциональных способностей у пациентов с аксСпА [1, 2].

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с аксСпА, при сохранении высокой активности заболевания (индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)  $\geq 2,1$ ) и отсутствии ответа на терапию как минимум двумя НПВП, назначенными последовательно в максимальных терапевтических дозах совместно с регулярной программой лечебной физкультуры, назначают ГИБП или ингибиторы Янус-киназ. К 2025 г. ГИБП доказали свою эффективность и безопасность как средство для долгосрочного лечения АС,

что особенно важно в свете данных о том, что отсутствие эффективного лечения и контроля за активностью воспалительного процесса может привести к структурному прогрессированию, формированию анкилоза крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, а также потере функции других вовлеченных в воспаление органов и систем, что в конечном счете часто приводит к потере трудоспособности и снижению качества жизни пациентов [3]. Современная парадигма предполагает неопределенно долгое, а в большинстве случаев пожизненное, применение ГИБП, в связи с чем успех лечения оценивается не только по динамике активности заболевания (с помощью индексов ASDAS и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index)) и безопасности проводимой терапии, но и по такому суррогатному показателю, как удержание на терапии тем или иным препаратом. Удержание на терапии («выживаемость терапии») определяется как продолжительность времени от начала до прекращения соответствующего лечения [4]. В условиях реальной клинической практики данный параметр предоставляет комплексную информацию об эффективности и безопасности лечения, соблюдении режима его назначения и удобстве применения [5].

Данные исследований по удержанию на терапии ГИБП в основном, получены при изучении особенностей лечения ревматоидного (РА) или псориатического (ПсА)

<sup>16</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России 362019, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40  
<sup>17</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» 644012, Российская Федерация, Омск, Березовая ул., 3

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41  
<sup>3</sup>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 named after V.A. Nasonova 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>4</sup>Medical Center «Maximum of Health» 634021, Russian Federation, Tomsk, Frunze Avenue, 172/3  
<sup>5</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432063, Russian Federation, Ulyanovsk, Ill Internatsionala str., 7

<sup>6</sup>Kaliningrad Regional Clinical Hospital 236000, Russian Federation, Kaliningrad, Klinicheskaya str., 74  
<sup>7</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 105203, Russian Federation, Moscow, Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70

<sup>8</sup>Medical Center «RevmaMed» 167031, Russian Federation, Syktyvkar, Klary Zetkin str., 50

артритов. Эти исследования показывают, что первый из назначенных ГИБП, как правило, демонстрирует большую эффективность и более длительное удержание на терапии, чем второй или последующий [2, 6, 7]. Исследований по удержанию на терапии при АС немного, и они подтверждают данные о большем удержании на терапии препаратом первой линии. Так, по данным одного из самых крупных ретроспективных когортных исследований, включавшего более 5000 пациентов с АС в Австралии из базы данных OPAL (Optimizing Patient outcome in Australian Rheumatology), медиана удержания на терапии первым ГИБП у пациентов с АС составила 96 месяцев (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 85–109), в то время как при переключении на последующие ГИБП она снижалась до 19 месяцев (95% ДИ: 16–22) во второй и до 15 месяцев (95% ДИ: 11–18) в третьей линии терапии ГИБП [4]. По данным ряда исследований, создается впечатление, что в целом при АС наблюдается лучшее удержание на терапии, чем при других нозологических формах артритов. Так, анализ удержания на терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) в греческой когорте пациентов со СпА (4288 пациенто-лет наблюдения) показал, что больные АС имели меньший риск отмены лечения вследствие первичной неэффективности в сравнении с пациентами с недифференцированным СпА ( $p=0,004$ ) и вследствие вторичной неэффективности в сравнении с пациентами с ПсА ( $p=0,030$ ). Наиболее длительное удержание на терапии было показано для не получавших ранее ГИБП пациентов мужского пола с АС, без внеаксиальных проявлений, ответивших на терапию в течение первого года [8]. В отдельных наблюдательных исследованиях была отмечена большая частота удержания на терапии иФНО- $\alpha$  [9] у пациентов с АС по сравнению с больными РА или ПсА; в других исследованиях было показано, что этот показатель практически одинаков при всех указанных заболеваниях [10].

Таким образом, данные по особенностям удержания на терапии при АС противоречивы и изучены в основном для иФНО- $\alpha$ . Вместе с тем иФНО- $\alpha$  являются не единственными представителями группы ГИБП, успешно применяемыми для лечения АС: в последнее десятилетие на 1-е место в лечении аксСпА выдвигаются ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17А, позволяющие нормализовать уровень ИЛ-17А, являющегося одной из ключевых мишеней при лечении АС. Для обеспечения доступности российским пациентам с аксСпА самых передовых методов лечения особое значение имеет внедрение наталиума (НТК) — оригинального отечественного препарата из группы ингибиторов

ИЛ-17А в клиническую практику. В рамках программы клинических исследований НТК продемонстрировал долгосрочную эффективность и безопасность у пациентов с АС [11]. В исследовании ASTERA отмечались не только быстрая положительная динамика снижения активности заболевания по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, но и устойчивое сохранение достигнутых результатов через три года после начала терапии. Причем следует отметить, что профиль безопасности в целом был сопоставим с таковым в исследованиях других ингибиторов ИЛ-17А [11].

**Цель** исследования LIBRA — получение данных о безопасности наталиума в популяции пациентов с анкилозирующим спондилитом, в том числе с различными коморбидными заболеваниями, а также оценка длительности удержания на терапии в течение 2 лет лечения препаратом в реальной клинической практике.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведенное исследование (идентификационный номер протокола VCD-085-NIS-02/LIBRA) носило неинтервенционный характер, поэтому составление протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не предусматривалось. Больные получали медицинскую помощь, включая препарат НТК, в соответствии с рутинной клинической практикой лечения АС в Российской Федерации. Участие пациента в исследовании не влияло на характер и объем терапии.

Дизайн исследования, который описан ранее [12], включал в себя 6 обязательных визитов (с указанием примерной длительности терапии к этому визиту):

визит 1 — неделя 0 (включение в исследование);

визит 2 — неделя 12;

визит 3 — неделя 24;

визит 4 — неделя 52;

визит 5 — неделя 76;

визит 6 — неделя 104 (завершение участия в исследовании).

В случае прекращения лечения НТК был предусмотрен обязательный дополнительный визит с указанием даты последнего введения препарата и причины прекращения терапии. Была возможность проведения визита дистанционно с помощью телефонного интервью.

Помимо обязательных визитов, допускалось проведение дополнительных визитов при необходимости оценки вновь возникших симптомов основного или сопутствующих заболеваний, нежелательных явлений (НЯ) и других клинически значимых параметров. Число дополнительных визитов не ограничивалось и определялось лечащим врачом.

<sup>9</sup>Belgorod Regional Clinical Hospital named after Joasaph of Belgorod  
308007, Russian Federation, Belgorod, Nekrasova str., 8/9

<sup>10</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)  
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>11</sup>BIOCAD  
198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelna, Svyazi str., 38, building 1

<sup>12</sup>Vladimir Regional Clinical Hospital  
600023, Russian Federation, Vladimir, Sudogorskoye Highway, 41

<sup>13</sup>Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Saratov  
410004, Russian Federation, Saratov, 1-y Stantsionny road, 7A, building 2

<sup>14</sup>Arthrologia LLC  
690042, Russian Federation, Vladivostok, Basargina str., 42V

<sup>15</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrinsevskaya str., 14

<sup>16</sup>North Ossetian State Medical Academy  
362019, Russian Federation, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40

<sup>17</sup>Omsk Regional Clinical Hospital  
644012, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3

#### Контакты:

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

Поступила 18.03.2025

Принята 29.04.2025

#### Пациенты

В 23 исследовательских центрах Российской Федерации в исследование было включено 137 взрослых, больных АС, которые начали терапию НТК в условиях реальной клинической практики в период с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. и проводили ее согласно инструкции по медицинскому применению НТК [13]. Срез данных для анализа был выполнен в июне 2024 г. При включении в исследование не было ограничений по предшествующей и сопутствующей терапии АС. Пациенты, включенные в исследование, получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения АС в конкретном исследовательском центре. Не было ограничений по сопутствующей патологии; участие пациента в исследовании не влияло на характер и объем терапии сопутствующих заболеваний.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Основанием для проведения исследования послужили разрешения независимого этического комитета и локальных этических комитетов.

Перед включением в скрининг пациенты подписывали информированное согласие.

#### Критерии включения:

1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет включительно на момент подписания информированного согласия.

3. Диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркской критериям (1984 г.).

4. Пациент был оценен по индексам BASDAI и/или ASDAS-СРБ (ASDAS с определением уровня С-реактивного белка) на момент начала терапии НТК.

5. НТК назначен по зарегистрированному показанию, согласно инструкции по медицинскому применению. Пациент получил не менее 1 введения НТК и получал НТК не более 12 недель до включения в исследование.

6. Перед назначением НТК пациенту проведено обследование, согласно клиническим рекомендациям, включающее скрининг на туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С.

#### Критерии невключения:

1. Участие пациента в любом интервенционном или неинтервенционном исследовании на момент подписания информированного согласия и в ходе данного исследования.

2. Препарат назначен с нарушением требований инструкции по медицинскому применению.

3. Неспособность пациента, по мнению врача-исследователя, регулярно приходить на визиты и следовать рекомендациям врача.

*Критерии исключения из исследования или аналитической части исследования:*

1. Отзыв пациентом информированного согласия.

2. Пациент включен в исследование с нарушениями критериев включения/не-включения.

3. Перевод пациента на другую таргетную терапию при недостаточной эффективности НТК.

4. Решение врача-исследователя о выведении пациента из исследования с обязательным указанием причины принятия решения.

5. В случае прекращения исследования по решению АО «БИОКАД», этического комитета или регуляторных органов.

6. Смерть пациента.

Клинико-демографические параметры исследуемой популяции пациентов подробно представлены ранее [12]. Обращает внимание, что средний возраст включенных в исследование пациентов на момент начала терапии НТК составил 42,3 года, среди них лиц мужского пола было около 68%. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила в среднем 7 лет, при этом длительность заболевания от момента первых симптомов составляла в среднем 14 лет.

На момент начала лечения НТК у большинства пациентов отмечалась высокая и очень высокая активность заболевания: медиана уровня СРБ составила 10,4 мг/л (минимум-максимум (мин-макс) 0–120), медиана индекса активности BASDAI – 5,6 (мин-макс 0,6–10,1), ASDAS – 3,5 (мин-макс 0,8–6,1).

Артрит в момент исходного визита имели 92 (67,2%) пациента, энтезиты – 63 (46,0%). В анамнезе из внескелетных проявлений АС у 22 (16,1%) больных имелся увеит, у 4 (2,9%) – псориаз.

При включении в исследование НПВП получали 64 (68,6%) пациента, базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин, метотрексат, лефлуноמיד) – 52 (38,0%), глюкокортикоиды (ГК) – 14 (10,2%). Предшествующий опыт терапии ГИБП имели 47 (34,3%) пациентов, 44 (32,1%) из них получали иФНО-α. 34 (72,3%) больных до включения в исследование получали 1 ГИБП, а остальные 14 (27,7%) – 2 и более. У 2 (1,5%) больных имелся предшествующий опыт терапии тофацитинибом.

#### Статистический анализ

Анализ выполнен на основании данных всех пациентов, включенных в исследование. Данные по показателям эффективности на визите 1 вносились исследователями ретроспективно на момент начала терапии НТК. При анализе эффективности лечения НТК значения показателей, зафиксированных после прекращения терапии НТК, не учитывались.

Для оценки удержания на терапии НТК построены кривые Каплана – Мейера. Для пациентов, не завершивших терапию со сроком наблюдения менее 104 недель, использовались данные заключительного обследования, полученные по дате последнего визита; для завершивших терапию или наблюдение после 104 недель – в точке 104 недели. Для сравнения кривых Каплана – Мейера между группами использовался логранговый критерий.

Оценка средних значений количественных переменных и долей пациентов с определенным уровнем активности заболевания на 12-й, 24-й, 52-й, 76-й и 104-й неделях терапии НТК выполнена с помощью оценки регрессий со смешанными эффектами с зависимой переменной для значения показателя, фиксированным эффектом для длительности терапии НТК к моменту оценки показателя (в неделях) и случайной регрессионной константой для каждого пациента. Зависимость от длительности терапии НТК моделировалась как нелинейная с помощью натуральных кубических сплайнов с четырьмя степенями свободы. Для непрерывных показателей оценивалась линейная регрессия, для счетных – отрицательная биномиальная, для дихотомических – логистическая, для порядковых – порядковая логистическая. По результатам оценки этих моделей рассчитаны разница в средних значениях непрерывных показателей и отношение средних значений счетных показателей в 12, 24, 52, 76 и 104 недели терапии по сравнению с началом терапии НТК.

Поскольку исследование являлось неинтервенционным и проводилось в условиях реальной клинической практики; длительность терапии НТК к моменту визитов 2–6 сильно варьировала между пациентами и в значительной части случаев отличалась от примерного плана, приведенного в протоколе исследования, более чем на 1 неделю в меньшую или большую сторону. Поэтому для получения выводов относительно средних значений показателей эффективности и их изменений при заданной

длительности терапии НТК вместо оценки простых средних арифметических значений по визитам и средних изменений между визитами оценивались регрессионные модели для зависимости значений соответствующего показателя от фактической длительности терапии НТК на момент оценки этого показателя, в которых зависимость наблюдений (повторные измерения) учитывалась с помощью случайной регрессионной константы.

Все используемые статистические тесты и доверительные интервалы являлись двусторонними. Вероятность ошибки первого рода (пороговый уровень значимости) – 0,05.

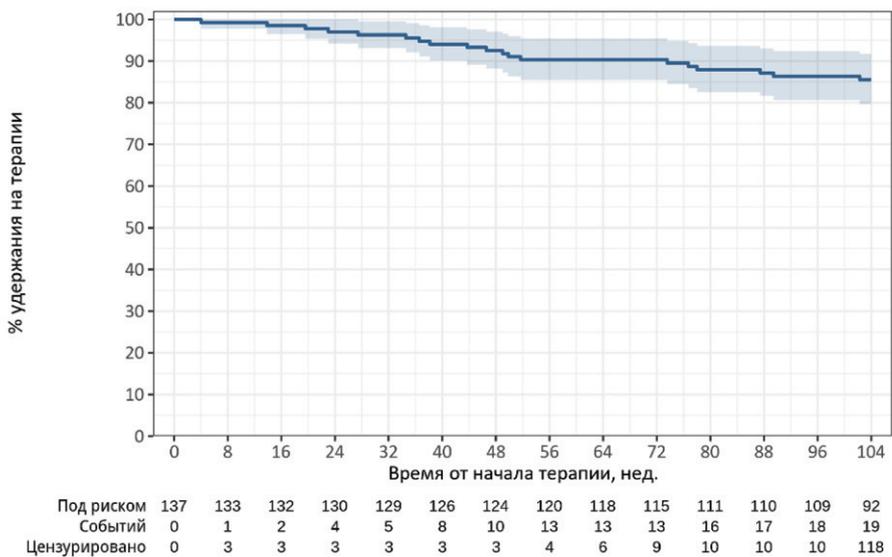
### Результаты

За период исследования досрочно (до визита 6) выбыл 21 (15,3%) пациент из 137. Основные причины прекращения участия в исследовании – потеря из-под наблюдения ( $n=7$ ; 5,1%) и неэффективность терапии ( $n=6$ ; 4,4%) (табл. 1). Другие причины встречались в единичных случаях (табл. 1).

Медиана длительности наблюдения составила 104 недели (мин-макс 1–137).

К 104-й неделе терапии НТК 85,5% (95% ДИ: 79,7–91,8) больных АС продолжали терапию (рис. 1).

Пациенты, которые имели опыт предшествующей терапии ГИБП, реже удерживали терапию НТК до 104-й недели, чем больные, ранее не получавшие ГИБП: 78,9% (95% ДИ: 67,5–92,2) и 88,7% (95% ДИ: 82,3–95,5) соответственно; эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,16$ ). При этом, если пациент до начала настоящего исследования имел опыт лечения только одним ГИБП, частота удержания на терапии НТК к 104-й неделе составляла 80,4% (95% ДИ: 67,4–95,8), а если двумя ГИБП и более – то 75,2% (95% ДИ: 54,2–100) (рис. 2). Статистически значимых различий в удержании на терапии



**Рис. 1.** Доля пациентов, продолжающих терапию нетакимабом, с 95%-м доверительным интервалом: «Под риском» – количество пациентов, находящихся под наблюдением в соответствующий момент времени на терапии нетакимабом; «Событий» – кумулятивное количество случаев прекращения терапии НТК к данному моменту времени; «Цензурировано» – кумулятивное количество случаев цензурирования (завершения наблюдения без прекращения терапии НТК) к данному моменту времени

**Таблица 1.** Распределение пациентов, выбывших из исследования до визита 6

| Распределение пациентов                                       | n (%)     |
|---|-----------|
| Включено в анализ   | 137 (100) |
| Преждевременно выбыло (до визита 6), в том числе по причинам: | 21 (15,3) |
| потеря из-под наблюдения                                      | 7 (5,1)   |
| неэффективность терапии                                       | 6 (4,4)   |
| нежелательные явления   | 2 (1,5)   |
| ремиссия  | 2 (1,5)   |
| смена терапии по месту жительства                             | 2 (1,5)   |
| недоступность препарата                                       | 1 (0,7)   |
| отзыв информированного согласия                               | 1 (0,7)   |

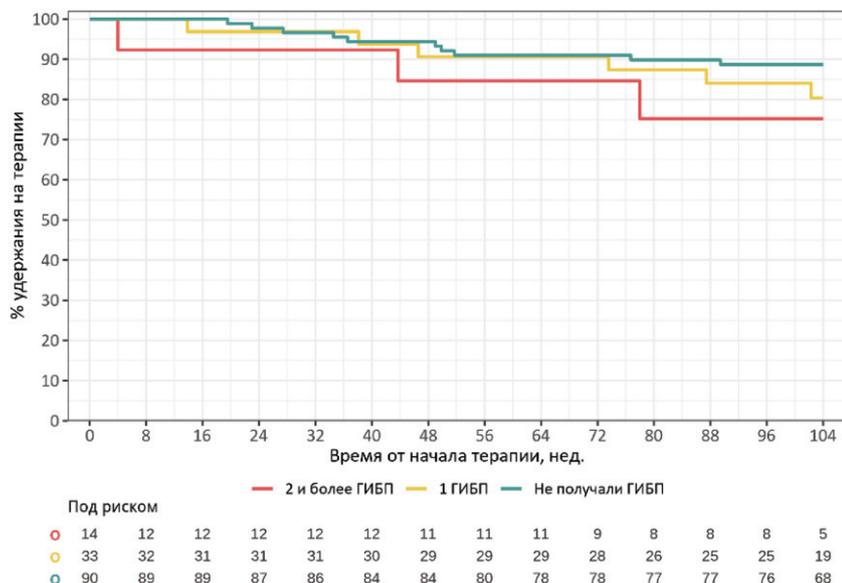


Рис. 2. Доля пациентов, продолжающих терапию нетакимабом, в зависимости от опыта предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)

Таблица 2. Динамика средних значений показателей эффективности на 0-й, 12-й, 24-й, 52-й, 76-й и 104-й неделях терапии нетакимабом

| Показатели | Неделя | Среднее значение (95% ДИ) | Разница средних по сравнению с 0-й неделей (95% ДИ) | p для разницы средних |
|------------|--------|---------------------------|---|-----------------------|
| BASDAI     | 0      | 5,5 (5,1–5,8)             |   |                       |
|            | 12     | 3,7 (3,4–4,0)             | -1,8 (-2,2; -1,4)                                   | <0,001                |
|            | 24     | 3,0 (2,7–3,4)             | -2,4 (-2,8; -2,1)                                   | <0,001                |
|            | 52     | 2,7 (2,4–3,1)             | -2,7 (-3,1; -2,3)                                   | <0,001                |
|            | 76     | 2,6 (2,2–2,9)             | -2,9 (-3,3; -2,5)                                   | <0,001                |
|            | 104    | 2,5 (2,1–2,8)             | -3,0 (-3,4; -2,6)                                   | <0,001                |
| ASDAS      | 0      | 3,5 (3,3–3,7)             |   |                       |
|            | 12     | 2,4 (2,3–2,6)             | -1,1 (-1,3; -0,9)                                   | <0,001                |
|            | 24     | 2,1 (2,0–2,3)             | -1,4 (-1,6; -1,1)                                   | <0,001                |
|            | 52     | 2,1 (1,9–2,2)             | -1,4 (-1,7; -1,2)                                   | <0,001                |
|            | 76     | 1,8 (1,6–2,0)             | -1,7 (-2,0; -1,4)                                   | <0,001                |
|            | 104    | 1,8 (1,6–1,9)             | -1,7 (-2,0; -1,5)                                   | <0,001                |
| СРБ, мг/л  | 0      | 21,4 (19,1–23,7)          |   |                       |
|            | 12     | 7,6 (5,3–9,8)             | -13,8 (-17,3; -10,3)                                | <0,001                |
|            | 24     | 4,4 (2,5–6,3)             | -16,9 (-20,4; -13,4)                                | <0,001                |
|            | 52     | 5,9 (3,7–8,1)             | -15,4 (-19,0; -11,9)                                | <0,001                |
|            | 76     | 4,7 (2,3–7,0)             | -16,7 (-20,5; -12,8)                                | <0,001                |
|            | 104    | 3,8 (1,4–6,2)             | -17,6 (-21,5; -13,7)                                | <0,001                |
| BASMI      | 0      | 3,9 (3,5–4,2)             |   |                       |
|            | 12     | 3,6 (3,3–4,0)             | -0,3 (-0,5; -0,04)                                  | 0,012                 |
|            | 24     | 3,5 (3,2–3,9)             | -0,3 (-0,6; -0,1)                                   | 0,001                 |
|            | 52     | 3,4 (3,0–3,7)             | -0,5 (-0,8; -0,3)                                   | <0,001                |
|            | 76     | 3,2 (2,8–3,5)             | -0,7 (-1,0; -0,5)                                   | <0,001                |
|            | 104    | 3,3 (3,0–3,6)             | -0,6 (-0,8; -0,3)                                   | <0,001                |
| BASFI      | 0      | 4,4 (4,0–4,8)             |   |                       |
|            | 12     | 3,5 (3,2–3,9)             | -0,9 (-1,2; -0,5)                                   | <0,001                |
|            | 24     | 3,0 (2,7–3,4)             | -1,3 (-1,7; -1,0)                                   | <0,001                |
|            | 52     | 2,6 (2,2–3,0)             | -1,8 (-2,2; -1,5)                                   | <0,001                |
|            | 76     | 2,4 (2,0–2,8)             | -2,0 (-2,4; -1,6)                                   | <0,001                |
|            | 104    | 2,3 (1,9–2,7)             | -2,1 (-2,5; -1,7)                                   | <0,001                |

Примечание: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; СРБ – С-реактивный белок; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; средние значения и разница средних приводятся по результатам оценки линейных смешанных моделей; 95%-й доверительный интервал и r для разницы средних – после коррекции Дуннетта

НТК в зависимости от количества ГИБП в предшествующей терапии не было ( $p=0,327$ ).

На 104-й неделе доля пациентов, продолжающих терапию НТК в зависимости от опыта предшествующей терапии, была следующей: 88,7% – в группе пациентов, не получавших ГИБП в анамнезе («зеленая кривая»); 80,4% – в группе пациентов, получавших один ГИБП в анамнезе («желтая кривая»); 75,2% – в группе пациентов, получавших два и более ГИБП или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов в анамнезе («красная кривая») ( $p=0,327$ ).

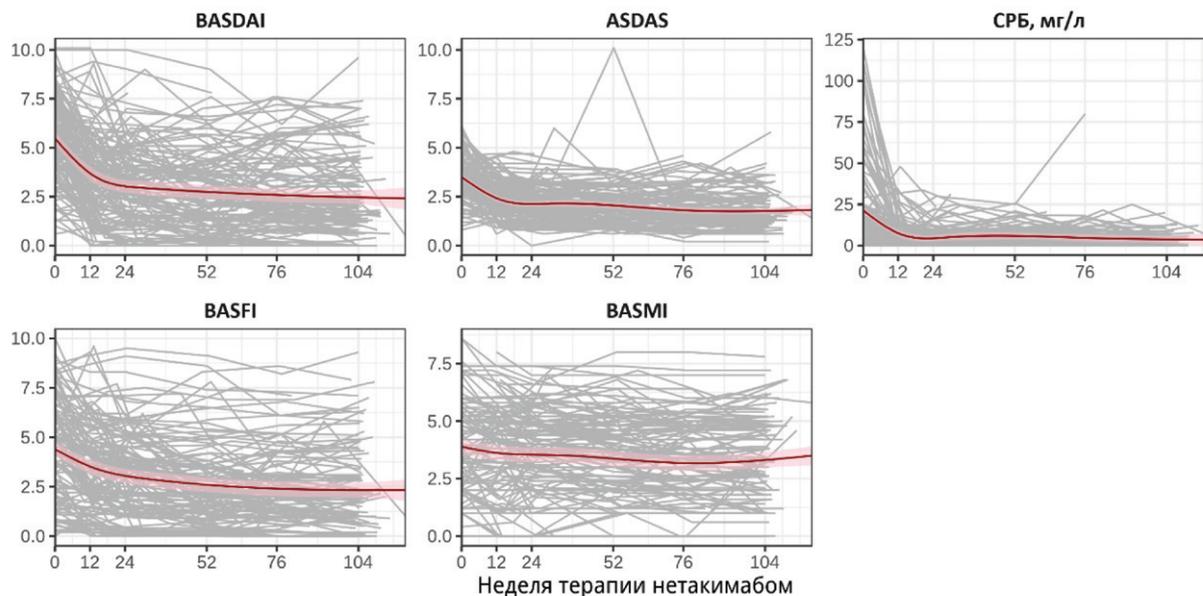
Дальнейший анализ показал, что к 104-й неделе выживаемость терапии НТК без ее отмены в связи с неэффективностью составила 90,4% (95% ДИ: 85,3–95,7), а выживаемость терапии без ее отмены в связи с НЯ – 98,4% (95% ДИ: 96,3–100).

Средние значения отдельных количественных клинических показателей в точках 0, 12, 24, 52, 76, 104 недели терапии НТК, а также разница в средних по сравнению с началом терапии НТК приведены в таблице 2.

Согласно данным таблицы 2, за первые 12 недель терапии значение BASDAI снизилось в среднем на 1,8 (95% ДИ: 1,4–2,2), ASDAS – на 1,1 (95% ДИ: 0,9–1,3), что соответствует снижению примерно на треть; за 52 недели терапии – на 2,7 (95% ДИ: 2,3–3,1) и 1,4 (95% ДИ: 1,2–1,7) соответственно, что соответствует снижению почти вдвое. Тенденция к снижению активности заболевания сохранялась и на втором году терапии НТК, хотя этот процесс уже был не столь значительным. Еще более существенным было снижение уровня СРБ: за 12 недель терапии – более чем в 2 раза, на 13,8 мг/л (95% ДИ: 10,3–17,3); за 52 недели – на две трети, на 15,4 мг/л (95% ДИ: 11,9–19,0). Улучшение наблюдалось и при анализе функции аксиального скелета у пациентов с АС за период терапии НТК, но метрологический индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) показал не столь значимые изменения по сравнению с исходным значением.

Продемонстрировано, что основные, наиболее значимые, клинические изменения происходят в первые 24 недели терапии НТК, затем скорость развития изменений заметно снижается (рис. 3).

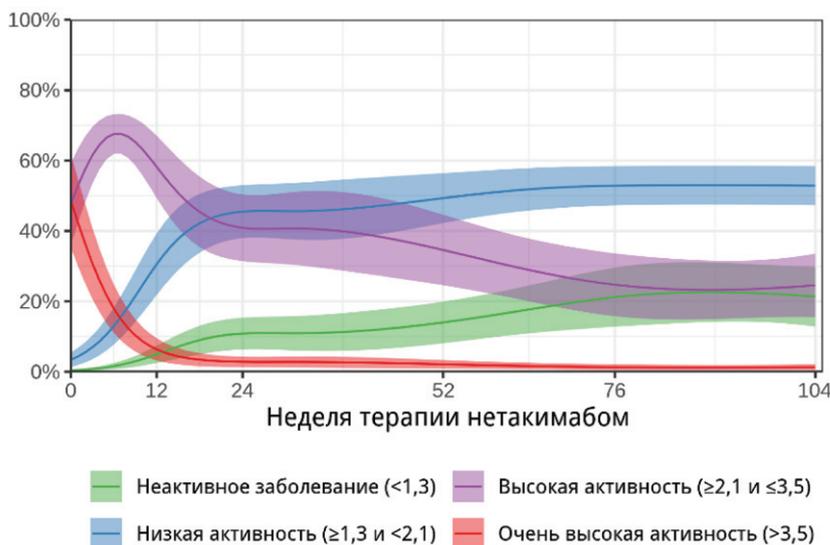
Рисунок 4 демонстрирует динамику доли пациентов с разными уровнями активности болезни на разных сроках терапии НТК: к моменту окончания исследования низкую активность заболевания



**Рис. 3.** Индивидуальная динамика и динамика средних значений (с 95%-м доверительным интервалом) для некоторых показателей активности и функционирования: BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; СРБ – С-реактивный белок; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

( $1,3 < ASDAS < 2,1$ ) имели 52,9% больных, а неактивное заболевание ( $ASDAS < 1,3$ ) – 21,3%, т. е. практически 75% больных достигли декларированных стратегией Т2Т (Treat-To-Target) целей. Также можно наблюдать, что на неделе 0 доля пациентов с высокой активностью ( $2,1 < ASDAS < 3,5$ ) составляла 47,6%, с очень высокой – 48,6%. К концу наблюдения (104-я неделя) эти показатели составили 24,5% и 1,3% соответственно.

Помимо клинической эффективности, важнейшим аспектом возможности практического применения любого лекарственного препарата является его безопасность. На протяжении анализируемого периода хотя бы одно НЯ было зарегистрировано у 8 (6,0%) из 137 включенных в исследование пациентов (табл. 3). У 4 (3,0%) из них НЯ были связаны с терапией, по мнению исследователя. У 1 (0,7%) пациента было НЯ, отвечавшее критериям серьезности – обострение хронического колита. Летальных исходов не было [12].



**Рис. 4.** Доли пациентов с разным уровнем активности анкилозирующим спондилитом по Ankylosing Spondylitis Disease Score (с 95%-м доверительным интервалом) на разных сроках исследования

**Таблица 3.** Нежелательные явления, наблюдавшиеся в исследовании LIBRA

| Наименование НЯ                                     | Отмена нетакимаба | Исход НЯ                      | НЯ отвечает критериям серьезности | Степень связи НЯ с применением нетакимаба по мнению исследователя |
|---|-------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---|
| Коронавирусная инфекция COVID-19                    | временная/нет     | Выздоровление без последствий | Нет                               | Сомнительная  |
| Латентный туберкулез                                | нет               | Улучшение состояния           | Нет                               | Возможная   |
| Алопеция  | нет               | Улучшение состояния           | Нет                               | Возможная   |
| Терминальный илеит, минимальные признаки воспаления | да                | Улучшение состояния           | Нет                               | Возможная   |
| Назофарингит  | нет               | Выздоровление без последствий | Нет                               | Возможная   |
| Колит, обострение                                   | да                | Выздоровление без последствий | Да                                | Сомнительная  |
| Острый синусит                                      | нет               | Не известно                   | Нет                               | Сомнительная  |

**Примечание:** НЯ – нежелательное явление

Следует дополнительно остановиться на инфекционных НЯ, повышение частоты которых может быть ожидаемым при использовании ингибиторов ИЛ-17А. Такие НЯ были зафиксированы в 5 случаях: назофарингит, синусит, латентная туберкулезная инфекция и 2 случая COVID19. В 4 случаях отмены НТК не потребовалось, в 1 случае была временная отмена НТК по решению лечащего врача.

### Обсуждение

В целях оценки удержания на терапии как суррогатного показателя эффективности и безопасности длительного применения НТК в условиях реальной клинической практики нами было проведено наблюдательное многоцентровое исследование, направленное на изучение частоты удержания на терапии НТК больных активным АС в реальной клинической практике, — исследование LIBRA. Было доказано, что подавляющее большинство пациентов с АС (85,5%) к 104-й неделе от начала лечения продолжали терапию НТК. Следует также отметить, что среди включенных в исследование LIBRA 137 пациентов через 2 года после начала терапии около 74% имели низкую активность или неактивную стадию болезни. При анализе выживаемости терапии другим применяемым в России и в мировой практике ингибитором ИЛ-17А, секукинумабом [13], выполненном на основании данных 13 европейских регистров, показано, что через 24 месяца 64% из 767 больных акСпА продолжали терапию секукинумабом.

Результаты нашего исследования показали, что статистически значимых различий в удержании на терапии в зависимости от опыта предшествующей терапии ГИБП нет: у пациентов, которые их ранее не получали, выживаемость терапии НТК к 104-й неделе составила 88,7%; у пациентов, которые имели опыт применения одним ГИБП, — 80,4%, двумя и более ГИБП — 75,2%. При этом известно, что назначение иФНО- $\alpha$  в качестве второй линии терапии сопровождалось уменьшением длительности удержания на терапии к 24-му месяцу вдвое [4].

Проведенный анализ эффективности НТК при его длительном применении продемонстрировал клинически значимое улучшение состояния пациентов уже в первые 12 недель терапии. Положительная динамика сохраняется, хоть и с меньшими темпами улучшения, и далее, на протяжении всего анализируемого периода (104 недели). Эти результаты позволяют критично подходить к рекомендациям европейских ревматологов [2], предлагающих при недостижении клинического улучшения, т. е. уменьшения ASDAS на 1,1 балла к 12-й неделе, сменить ГИБП. В реальной отечественной клинической практике это зачастую сложно выполнить. Поэтому, учитывая полученные в настоящем исследовании данные о нарастании эффективности НТК и после 12 недель применения, имеет смысл даже при более медленной положительной динамике продолжить терапию НТК.

Другим важным результатом данного исследования является тот факт, что доля пациентов с АС, достигших низкой активности/неактивного состояния к 104-й неделе исследования LIBRA, составляла 74,2%, что хорошо согласуется с данными, полученными в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании ASTERA [11] — 75%. Важным представляется тот факт, что соответствие между данными заслепленного клинического исследования и реальной практики наблюдалось, несмотря на то, что обследованные пациенты статистически значимо различались

по длительности заболевания и по исходной активности процесса [14–16].

Анализ безопасности показал, что больные удовлетворительно переносят НТК; подавляющее большинство зафиксированных в рамках исследования НЯ были ожидаемыми и описанными ранее для ингибиторов ИЛ-17 [13].

За анализируемый период было зарегистрировано два случая заболеваний кишечника (терминальный илеит и колит), развившихся на фоне терапии НТК. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) также являются известными для класса ингибиторов ИЛ-17 нежелательными явлениями. В ходе клинических исследований НТК и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи ВЗК — эта информация отражена в инструкции по медицинскому применению/общей характеристике лекарственного препарата НТК. В обоих случаях НТК отменен и назначена соответствующая терапия [13].

В целом профиль безопасности НТК соответствует известным данным, полученным в ходе клинических исследований, и данным о профиле безопасности других ингибиторов ИЛ-17, зарегистрированных для применения у пациентов с АС. Таким образом, подавляющее большинство связанных с терапией НЯ были ожидаемыми и завершились улучшением состояния или полным выздоровлением.

### Заключение

Большинство (85,5%) пациентов продолжали лечение НТК к 104-й неделе от его начала; пациенты с опытом предшествующей терапии ГИБП и больные, не получавшие ранее эти препараты, имели близкие показатели удержания на терапии НТК.

Клинически значимое улучшение на фоне использования НТК развивалось уже в первые 12 недель лечения с сохранением положительной динамики в течение всего анализируемого периода (104 недели постоянного применения НТК).

Эффективность НТК к 24-му месяцу составила 74% (такова доля пациентов, имевших к 104-й неделе наблюдение низкую активность заболевания или неактивный АС).

Анализ безопасности лечения НТК указывает на то, что препарат удовлетворительно переносится большинством пациентов, а развившиеся НЯ значимо не влияют на удержание пациентов на терапии (подавляющее большинство зафиксированных в рамках исследования НЯ были ожидаемыми и описанными ранее для ингибиторов ИЛ-17А).

### 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.*

### Дополнительная информация

*Исследование выполнено при спонсорской поддержке АО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гайдукова 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
2. 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
3. Эрлес ШФ. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита/анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология*. 2021;15(2):94-105. [Erdes SF. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):94-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-94-105
4. Griffiths H, Smith T, Mack C, Leadbetter J, Butcher B, Acar M, et al. Persistence to biologic therapy among patients with ankylosing spondylitis: An observational study using the OPAL dataset. *J Rheumatol*. 2022;49(2):150-156. doi: 10.3899/jrheum.201551
5. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Vilaverde R, de la Cueva P, et al.; from the Spanish Group of Psoriasis. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(4):334-346. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794
6. Acar M, Juneja P, Handel M. Treatment persistence of subcutaneous TNF inhibitors among Australian patients with immune-mediated rheumatic disease (IMRD). *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2018;10:151-160.
7. Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. Biological treatment of ankylosing spondylitis: A nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9
8. Flouri ID, Markatseli TE, Boki KA, Papadopoulos I, Skopouli FN, Voulgari PV, et al. Comparative analysis and predictors of 10-year tumor necrosis factor inhibitors drug survival in patients with spondyloarthritis: First-year response predicts longterm drug persistence. *J Rheumatol*. 2018;45(6):785-794. doi: 10.3899/jrheum.170477
9. Machado MA, Moura CS, Ferré F, Bernatsky S, Rahme E, Acurcio Fde A. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Saude Publica*. 2016;50:50. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006265
10. Weinstein CLJ, Meehan AG, Lin J, Briscoe SD, Govoni M. Long-term golimumab persistence: Five-year treatment retention data pooled from pivotal phase III clinical trials in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(12):3397-3405. doi: 10.1007/s10067-023-06760-z
11. Мазуров ВИ, Эрлес 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 ShF, Gaidukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: Results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):35-46 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-35-46
12. Эрлес Ш, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Виноградова ИБ, Грабовецкая ЮЮ, и др. Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):700-710. [Erdes Sh, Mazurov VI, Gaidukova IZ, Anoshenkova ON, Vinogradova IB, Grabovetskaya YuYu, et al. Real-world retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: First year results of the LIBRA post-registration safety study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):700-710 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-700-710
13. Эфлейра®, ЛП-№=(005293)-(ПГ-РУ). 2024. [Efleira, Drug №=(005293)-(ПГ-РУ). 2024 (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2024/09/30/1509140/29e54a2a-45f6-4a55-b39c-480d32901f41.pdf> (Accessed: 12<sup>th</sup> January, 2025).
14. Pons M, Georgiadis S, Østergaard M, Ahmadzay ZF, Glinborg B, Heberg J, et al. Four-year secukinumab treatment outcomes in European real-world patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2025;92(3):105824. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105824
15. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрлес ШФ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376-386. [Mazurov VI, Gaidukova IZ, Erdes Sh, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376-386 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-376-386
16. Mazurov VI, Dubinina TV, Erdes S, Lapshina SA, Soroka NF, Kunder EV, et al. Response to netakimab in radiographic axial spondyloarthritis patients with different baseline C-reactive protein, sacroiliitis evaluated by MRI and peripheral joint involvement status: A post-hoc analysis of the ASTERA study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(3):718-726. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ljppqqe

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

Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

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

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

Грабовецкая Ю.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Давидьян С.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-8731>

Епифанова О.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3659-2646>

Кирюхина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1481-0595>

Маснева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-2130>

Меньшикова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>

Мироненко О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>

Никуленкова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8345-0378>

Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>

Полятика А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9287-3804>

Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-33341>

Сизиков А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>

Тотров И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2044-6061>

Умнова И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-8954>

Чудинов А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>

# Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией: Результаты одноцентрового длительного проспективного наблюдения 2009–2024 гг.

А.В. Волков, Н.Н. Юдкина, Е.В. Николаева, Е.Л. Насонов

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

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

**Контакты:** Волков Александр Витальевич, [sandyvfk@yahoo.com](mailto:sandyvfk@yahoo.com)  
**Contacts:** Alexander V. Volkov, [sandyvfk@yahoo.com](mailto:sandyvfk@yahoo.com)

Поступила 21.03.2025  
Принята 29.04.2025

**Цель исследования** — анализ выживаемости и влияния на нее этиологии, факторов неблагоприятного прогноза и терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с системной склеродермией (ССД).

**Материал и методы.** Наблюдались 76 больных ССД с ЛАГ, которым назначалась ЛАГ-специфическая терапия, с последующим мониторингом эффективности и переносимости не менее 5 лет. Группа сопоставления («исторический контроль») — 20 пациентов с ССД, наблюдавшихся в годы, когда ЛАГ-специфическая терапия была не доступна. Конечная точка исследования — смерть от всех причин.

**Результаты.** Применение ЛАГ-специфической терапии на 67% снижает 5-летний риск смерти больных ССД с ЛАГ в сравнении с «историческим контролем». На современном этапе 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость при ССД с ЛАГ составила 88%, 76%, 68% и 51% соответственно. В качестве факторов, ассоциированных с летальностью, определялись возраст, функциональный класс, дистанция теста 6-минутной ходьбы, давление в правом предсердии, сердечный выброс, легочное сосудистое сопротивление, повышение уровня биомаркеров. Применение мацитантана и/или риоцигуата в виде монотерапии или в комбинации с другим ЛАГ-специфическим препаратом статистически значимо снижало 5-летний риск наступления летального исхода (относительный риск — 0,44; 95%-й доверительный интервал: 0,19–1,07;  $p=0,07$ ). Иммуносупрессивная терапия влияния на выживаемость не оказывала.

**Заключение.** Выживаемость больных ССД с ЛАГ остается низкой, необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск новых патогенетических мишеней; применение современных ЛАГ-специфических препаратов (мацитантан и/или риоцигуат) модифицирует течение болезни, увеличивая выживаемость.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, системная склеродермия, выживаемость, факторы, ассоциированные с летальностью, ЛАГ-специфические препараты

**Для цитирования:** Волков АВ, Юдкина НН, Николаева ЕВ, Насонов ЕЛ. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией: Результаты одноцентрового длительного проспективного наблюдения 2009–2024 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):262–272.

## PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: RESULTS OF A SINGLE-CENTER LONG-TERM FOLLOW-UP IN 2009–2024

Alexander V. Volkov, Natalia N. Yudkina, Ekaterina V. Nikolaeva, Evgeny L. Nasonov

**The aim** of this study was to investigate the survival and the impact of various factors on it in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with systemic sclerosis (PAH-SSc).

**Methods.** We analyzed the data of 76 patients diagnosed with PAH-SSc who received PAH-specific therapy and were followed-up for at least 5 years. A group of “historical control” consisted of 20 patients who did not receive PAH-specific treatment. The primary endpoint of the study was death from any cases.

**Results.** The use of PAH-specific therapy significantly reduces the 5-year risk of death in patients with PAH-SSc by 67%, compared to the “historical control” group. At the present time, 1-, 2-, 3-, and 5-year survival rates for patients with PAH-SSc are 88%, 76%, 68%, and 51%, respectively. Factors associated with mortality include age, functional class, 6-minute walking distance, right atrial pressure, cardiac output, pulmonary vascular resistance, and elevated biomarkers. The use of macitentan and/or riociguat as monotherapy or in combination with other PAH-specific medications significantly reduced the risk of death after 5 years (hazard ratio — 0.44 [0.19; 1.07];  $p=0.07$ ). However, immunosuppressive therapy did not improve survival.

**Conclusion.** The survival rate for patients with PAH-SSc remains low. Further research is needed to identify new treatments targets. The use of modern PAH-specific drugs, such as macitentan and riociguat, can modify the course of disease and improve survival.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis, survival, predictor of death, PAH-specific therapy

**For citation:** Volkov AV, Yudkina NN, Nikolaeva EV, Nasonov EL. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: Results of a single-center long-term follow-up in 2009–2024. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):262–272 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-262-272

Системная склеродермия (ССД) — системное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), характеризующееся васкулопатией,

аутоиммунным воспалением и фиброзом, которые могут развиваться в разных органах и на разных этапах эволюции заболевания,

что приводит к гетерогенности клинических сценариев [1]. Вне зависимости от варианта течения и клинической формы ССД поражение легких в виде легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) или интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) является основной причиной преждевременной смерти [2]. ССД – редкое СЗСТ с заболеваемостью 0,5–5,6 на 100 тыс. взрослого населения и распространенностью 7,2–44,3 на 100 тыс. взрослых [3].

ССД как самая частая причина ЛАГ при СЗСТ является эксклюзивной моделью с позиций уникальности как этой формы ЛАГ, так и самой ССД. Распространенность ЛАГ среди пациентов с ССД составляет 6,4%, а общая заболеваемость – 18,2 случая на 1000 человеко-лет [4]. ЛАГ, ассоциированная с ССД (ЛАГ-ССД), имеет неблагоприятный прогноз как при естественном течении, так и при использовании специфических препаратов, что отличает эту форму от других вариантов ЛАГ [5, 6]. До 2018 г. ЛАГ диагностировалась при среднем давлении в легочной артерии (СрДЛА) 25 мм рт. ст., легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) более 3 единиц Вуда и давлении заклинания легочной артерии (ДЗЛА) менее 15 мм рт. ст., измеренных при чрезвенной катетеризации сердца (ЧВКС) [7]. Исключение наиболее распространенных причин легочной гипертензии (ЛГ) при ССД, в первую очередь ИЗЛ и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволяет с высокой вероятностью установить диагноз ЛАГ [8].

Изучение эндотелиальной дисфункции как одного из патогенетических механизмов васкулопатии при ССД послужило толчком для разработки класса препаратов, оказавших существенное влияние на течение заболевания [9, 10]. Так называемая ЛАГ-специфическая терапия объединяет несколько схожих по механизму действия групп, разработанных в разные временные интервалы за последние четверть века. Препараты 1-го поколения, одобренные для использования в конце прошлого – начале нынешнего столетия (аналоги простаглицина), используются преимущественно для парентерального введения (в нашей стране зарегистрирован лишь ингаляционный илопрост); антагонисты рецепторов эндотелина 1 (АРЭ) бозентан и амбризентан, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ-5) силденафил и тадалафил в непродолжительных (12–16 недель) рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) продемонстрировали хороший краткосрочный эффект в виде улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни [11–15]. К препаратам 2-го поколения, зарегистрированным после 2010 г., относят тканеспецифичный антагонист рецепторов эндотелина (мацитентан), пероральный селективный агонист простаглицлиновых рецепторов селексипаг, а также стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), оказавшие влияние на прогрессирование заболевания и/или смертность [16–18].

Реальную эффективность новых терапевтических и диагностических подходов демонстрируют результаты открытых одноцентровых или регистровых исследований пациентов с ЛАГ, в том числе с ЛАГ-ССД [19–23]. Первые доступные зарубежные оригинальные исследования свидетельствуют о крайне низкой 5-летней выживаемости – менее 10% [19, 20], что согласуется с нашими данными, опубликованными несколько позднее [5]. Прорывом в лечении сосудистых нарушений при ССД в 1990-х годах явились простагоиды, вначале использовавшиеся для ле-

чения синдрома Рейно [24], а затем и для ЛАГ [11]. Основным недостатком их применения – парентеральное и непрерывное введение, необходимость специальной аппаратуры и наблюдения, а также высокая стоимость. Из всех известных простагоидов к настоящему времени в Российской Федерации (РФ) зарегистрирован только ингаляционный илопрост; также необходимо отметить, что лекарственная терапия ЛАГ в РФ началась ориентировочно на 10 лет позже, чем в других странах, с таблетированных препаратов 1-го поколения. Эти препараты показали великолепную краткосрочную эффективность, что вселяло оптимизм и иллюзию глубокого понимания проблемы [25–28]. Как показали дальнейшие исследования, пациенты с ЛАГ-ССД не имели существенного преимущества при сопоставлении с идиопатической ЛАГ [6], а в реальной практике после кратковременных периодов клинического благополучия доминировал прогрессирующий характер заболевания. Данные о влиянии препаратов 1-го поколения на прогноз подтверждают наши наблюдения и свидетельствуют о низкой 5-летней выживаемости – от 37% [29] до 51% [6]. Как показывают современные исследования, пациенты, лечившиеся в течение последних 10 лет, имеют более высокие показатели выживаемости, чем те, которые лечились раньше [29, 30]. Уровень 5-летней выживаемости у пациентов с ЛАГ-ССД увеличился до 60–63% [29, 30]. Тем не менее, выводы многоцентровых регистров достаточно скромные. В недавно опубликованном анализе европейской базы данных COMPERA выживаемость при ЛАГ-ССД в течение 1, 3 и 5 лет составила 85%, 59% и 42% соответственно [23].

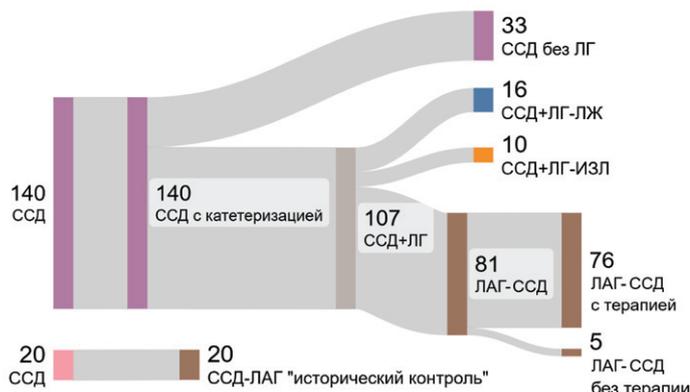
Таким образом, несмотря на все имеющиеся достижения, прогноз у пациентов с ЛАГ-ССД по-прежнему неблагоприятный, что актуализирует эту проблему, стоящую на повестке дня многих исследовательских центров.

**Цель исследования** – анализ выживаемости и влияния на нее этиологии, факторов неблагоприятного прогноза и терапии пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией.

## Материал и методы

В исследование включены 76 пациентов, госпитализированных и регулярно наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009–2019 гг.; обязательным условием включения была ЧВКС, проведенная в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Другим главным критерием включения пациентов была доступность ЛАГ-специфической терапии; пациенты не принимающие препараты или прервавшие их прием, в статистическую обработку не включались. Группа «исторического контроля» (20 человек) включала пациентов, находившихся под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в годы, когда ЛАГ-специфическая терапия была недоступна [5] (рис. 1).

Диагноз ССД у всех пациентов соответствовал действующим классификационным критериям [31]. Диагностика ЛАГ осуществлялась в соответствии с текущими на момент верификации диагноза Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ [32, 33]. Верификация диагноза ЛАГ осуществлялась при ЧВКС. Поскольку работа началась в 2009 г. (время, когда ЛАГ-специфическая терапия оригинальными препаратами в РФ стала официально доступной), диагноз устанавливался при наличии следующих критериев:



**Рис. 1.** Схема процесса отбора в исследовании: ССД – системная склеродермия; ЛГ – легочная гипертензия; ЛГ-ЛЖ – легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями левого желудочка; ЛГ-ИЗЛ – легочная гипертензия, обусловленная интерстициальным заболеванием легких; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

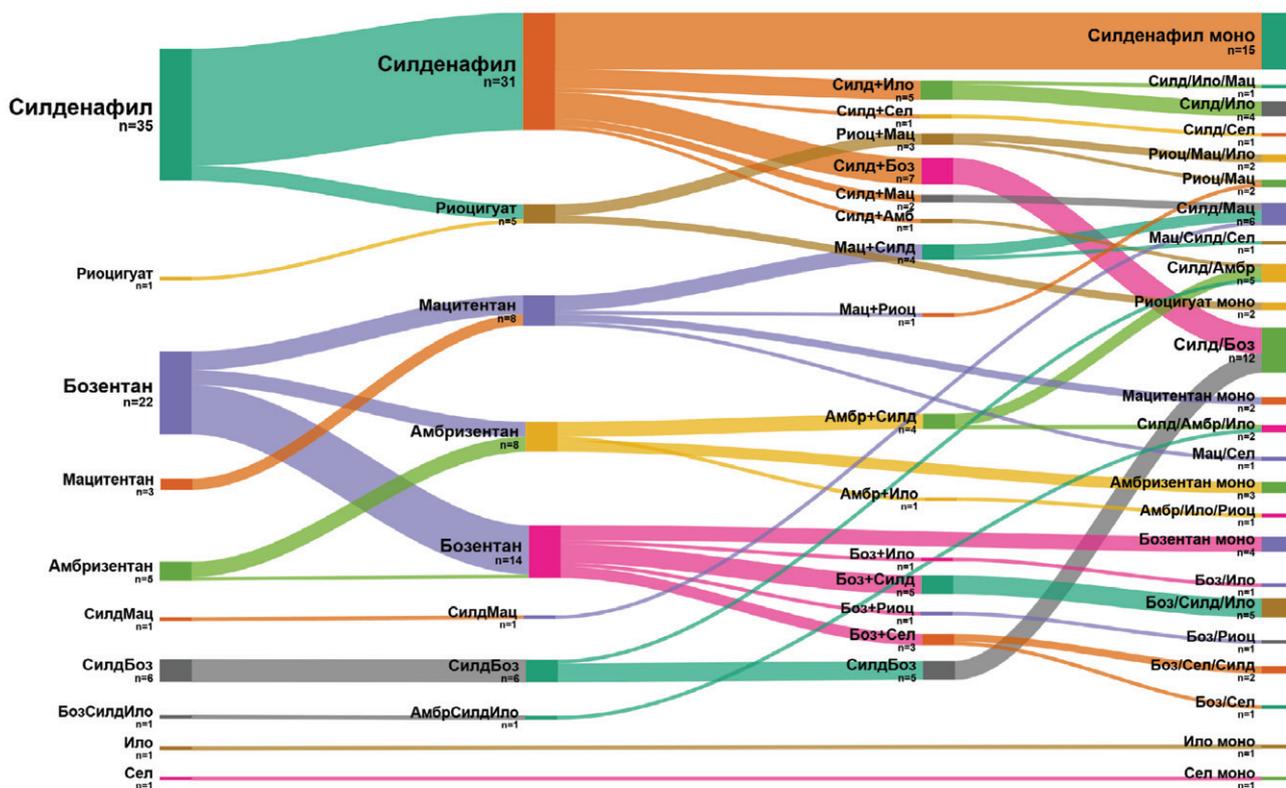
- СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст.;
- давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛК) ≤ 15 мм рт. ст.;
- легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 единиц Вуда.

Критериями исключения являлись факторы, свидетельствующие о развитии ЛГ иных групп, кроме 1, а также нарушение плана исследования и/или отказ от проспективного наблюдения:

- наличие признаков ИЗЛ по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) вне зависимости от распространенности изменений;

- снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФV<sub>1</sub>) менее 80% от должного;
- поражение левых отделов сердца (миокарда и клапанов) клинически и по данным эхокардиографии;
- наличие значимых ССЗ, онкологических заболеваний, возрастных изменений нервной системы.
- тромбофилия, указания на перенесенные тромбозы (в том числе легочные), а также признаки хронической тромбоэмболической легочной гипертензии по данным контрастных методов исследования;
- другие состояния, ассоциированные с ЛАГ: врожденные пороки сердца, положительные результаты исследования на ВИЧ-инфекцию, портальная гипертензия;
- перерыв в приеме ЛАГ-специфических препаратов вне зависимости от его длительности;
- невозможность динамического обследования и наблюдения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с планом исследования, включая повторные ЧВКС.

После установления диагноза пациентам назначалась ЛАГ-специфическая терапия оригинальными препаратами. В качестве стартовой терапии превалировала монотерапия (89%), наиболее часто назначаемым препаратом был силденафил ( $n=35$ ; 46%), на втором месте – бозентан ( $n=22$ ; 29%), реже назначались амбризентан ( $n=5$ ; 7%), мацитентан ( $n=3$ ; 4%), и по одному пациенту получали риоцигуат, селекспаг и ингаляционный илопрост. 7 больным назначалась стартовая двойная (силденафил и мацитентан – в 1 случае, силденафил и бозентан – в 6 случаях) и одной пациентке – стартовая тройная терапия – силденафил, бозентан и илопрост (рис. 2). Группа пациентов «исторического контроля», наблюдаемая в Институте в 1999–2009 гг.,



**Рис. 2.** ЛАГ-специфическая терапия у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с системной склеродермией (ССД): Силд – силденафил; Боз – бозентан; Амбр – амбризентан; Ило – ингаляционный илопрост; Мац – мацитентан; Рио – риоцигуат; Сел – селекспаг

получала терапию блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, сердечными гликозидами, антиагрегантами, часть пациентов – альпростадиллом.

В дальнейшем при развитии клинического ухудшения (снижение дистанции теста 6-минутной ходьбы (6МТХ) более чем на 15% в двух повторных тестах; ухудшение функционального класса (ФК); нарастание правожелудочковой недостаточности; потребность в парентеральных диуретиках), подтвержденного ЧВКС, проводилась эскалация или переключение терапии (рис. 2). Для оценки 5-летней выживаемости пациенты наблюдались проспективно до ноября 2024 г. В соответствии с этим общая медиана наблюдения составила 60 [33; 60] мес., для умерших – 32 [16; 48] мес.

Анализировались демографические данные, этиология ЛАГ, показатели гемодинамики (ЧВКС), биомаркеры (мочевая кислота (МК) и N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)), 6МТХ, ФК по NYHA (New York Heart Association), функциональные легочные тесты – ФЖЕЛ и диффузионная способность легких (ДСЛ), результаты эхокардиографии (наличие гидроперикарда и площадь правого предсердия). Оценивалась проводимая терапия. Последующие визиты проводились каждые 3–6 месяцев, и всякий раз, когда у пациента наблюдалось клиническое ухудшение, серьезные нежелательные явления (НЯ), госпитализация, изменение терапии ЛАГ или смерть. Первичной конечной точкой была летальность от всех причин; выживаемость определялась с даты постановки диагноза ЛАГ по данным ЧВКС до смерти.

#### Статистические методы

Результаты представлены как медиана с межквартильным размахом – Ме [25-й; 75-й перцентили]. Групповые различия сравнивались с помощью U- критерия Манна – Уитни. Выживаемость оценивалась с помощью анализа Каплана – Майера; минимальное время наблюдения ограничивалось пятью годами. Различия по выживаемости и предикторы летального исхода изучались с помощью регрессионного анализа Кокса с обратным отбором. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено на заседании Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 5 от 09.02.2012). Все участники исследования подписали информированные согласия. Исследование проводилось в рамках фундаментальных научных тем «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (2009–2014 гг.) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (2015–2019 гг.).

#### Результаты

Сравнительная характеристика пациентов с ЛАГ-ССД и «исторического контроля» представлена в таблице 1. Средний возраст на момент установления диагноза в исследуемой группе ( $54,0 \pm 11,5$  года) и «историческом контроле» ( $56,4 \pm 12,3$  года) был сопоставим. Длительность ССД до первых симптомов ЛАГ также не различалась, ее медиана составила 15 лет. У пациентов группы «исторического контроля» чаще выявлялись кальциноз и остеопороз, были больше кожный счет, ниже уровень гемоглобина и выше скорость оседания

эритроцитов. Остальные клинические проявления ССД встречались с одинаковой частотой, уплотнение кожи реже диагностировалось в изучаемой группе за счет 14 пациентов с висцеральной формой. Частота выявления клинических форм ССД также не различалась; нужно отметить, что в группе «исторического контроля» отсутствовали пациенты с висцеральной и перекрестными формами. ФК на момент диагноза был сопоставим: большинство представлено III ФК, однако в изучаемой группе ЛАГ-ССД очевидна тенденция к увеличению числа пациентов с IV ФК (табл. 1). Таким образом, изучаемые группы были сопоставимы по основным прогностическим признакам – возрасту, полу, ФК.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в исследование

| Параметры  | ЛАГ-ССД<br>(n=76) | Исторический контроль<br>(n=20) | p    |
|--|-------------------|---------------------------------|------|
| Возраст (лет), М±σ                                   | 54,0±11,5         | 56,4±12,3                       | n/з  |
| Мужской пол, n (%)                                   | 7 (9)             | 2 (10)                          | n/з  |
| Клиническая форма, n (%)                             |                   |                                 |      |
| диффузная  | 4 (6)             | 2 (10)                          | n/з  |
| лимитированная                                       | 55 (72)           | 18 (90)                         |      |
| висцеральная   | 14 (18)           | –                               |      |
| перекрестный синдром                                 | 3 (4)             | –                               |      |
| ФК, n (%)  |                   |                                 |      |
| I  | 3 (4)             | –                               | n/з  |
| II   | 19 (25)           | 2 (10)                          |      |
| III  | 39 (51)           | 16 (80)                         |      |
| IV   | 15 (20)           | 2 (10)                          |      |
| Длительность ССД с начала синдрома Рейно (мес.), М±σ | 15,4±10,7         | 15,3±9,4                        | n/з  |
| Синдром Рейно, n (%)                                 | 76 (100)          | 20 (100)                        | n/з  |
| Дигитальные язвы/рубцы, n (%)                        | 31 (41)           | 8 (40)                          | n/з  |
| Остеопороз, n (%)                                    | 13 (17)           | 14 (70)                         | 0,05 |
| Кальциноз, n (%)                                     | 15 (20)           | 12 (60)                         | 0,05 |
| Нарушение пигментации, n (%)                         | 31 (41)           | 11 (55)                         | n/з  |
| Телеангиэктазии, n (%)                               | 70 (92)           | 16 (80)                         | n/з  |
| Склеродактилия, n (%)                                | 62 (82)           | 20 (100)                        | n/з  |
| Кожный счет  | 4 [2; 6]          | 6 [4; 8]                        | 0,05 |
| Артрит, n (%)  | 4 (5)             | 2 (10)                          | n/з  |
| Сгибательные контрактуры, n (%)                      | 33 (43)           | 10 (50)                         | n/з  |
| Минимальное ИЗЛ (КТ ОГК), n (%)                      | 0                 | 4 (20)                          | n/з  |
| Гипотония пищевода, n (%)                            | 71 (93)           | 18 (90)                         | n/з  |
| Гемоглобин (г/л),<br>Ме [25-й; 75-й перцентили]      | 135 [124; 148]    | 124 [118; 140]                  | 0,05 |
| СОЭ (мм/ч),<br>Ме [25-й; 75-й перцентили]            | 10 [6; 30]        | 20 [10; 32]                     | 0,05 |
| СРБ (мг/дл),<br>Ме [25-й; 75-й перцентили]           | 4,5 [2,2; 10,0]   | –                               | –    |
| Антицентромерные антитела, n (%)                     | 49 (65)           | –                               | –    |
| Антитела к Scl-70, n (%)                             | 1 (1,3)           | –                               | –    |

**Примечание:** ЛАГ-ССД – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией; ФК – функциональный класс; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; n/з – различия статистически не значимы

У пациентов целевой группы медиана отсрочки установления диагноза ЛАГ составила 17 мес. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) на момент выявления ЛАГ наблюдались у большинства пациентов с ЛАГ-ССД. Медиана дистанции 6МТХ составила 357 м, счета Борга – 4. При исследовании уровня биомаркеров обращал на себя внимание высокий уровень как МК, так и NT-proBNP (табл. 2).

При оценке центральной гемодинамики полученная картина соответствовала изменениям, характерным для ЛАГ. Имелось повышение дилатации правого предсердия (ДПП), СрДЛА, ЛСС; медианы ДЗЛА, сердечного выброса (СВ) и ударного индекса (УИ) соответствовали нормальным значениям. ДСЛ была значительно снижена (до 43,8% от должного), отношение ФЖЕЛ/ДСЛ было существенно увеличено (больше 2). По эхокардиографическим данным у большинства пациентов обнаружены гидроперикард и дилатация правого предсердия (табл. 2).

В течение всего исследования пациенты без перерывов получали ЛАГ-специфическую терапию. В таблице 3 представлены данные по терапии на момент окончания исследования. Менее чем у половины пациентов проводилась монотерапия, 44% пациентов получали двойную и 14% – тройную комбинацию ЛАГ-специфических препаратов. За время наблюдения у 21% пациентов произведено «переключение» терапии как по медицинским, так и по немедицинским показаниям (табл. 2).

Помимо ЛАГ-специфической, пациенты по показаниям получали иммуносупрессивную терапию (табл. 3).

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, включенных в исследование (n=76)

| Параметры   | Значение          |
|---|-------------------|
| Длительность болезни с первых симптомов ЛАГ, мес. | 17 [10; 42]       |
| ФК по NYHA  | 3 [2; 3]          |
| Признаки ХСН на момент выявления ЛАГ, n (%)       | 60 (79)           |
| 6МТХ, м   | 357 [231; 405]    |
| Одышка по Боргу                                   | 4 [3; 6]          |
| МК, мкмоль/л                                      | 466 [355; 577]    |
| NT-proBNP, пг/мл                                  | 1998 [597; 4535]  |
| ДПП, мм рт. ст.                                   | 7 [4;11]          |
| СрДЛА, мм рт. ст.                                 | 51 [45; 56]       |
| ДЗЛА, мм рт. ст.                                  | 8 [6; 12]         |
| СВ, л/мин   | 4,3 [3,5; 5,4]    |
| УИ, мл/мин  | 32 [25; 40]       |
| ЛСС, ед. Вуда                                     | 10 [7,1; 12,6]    |
| ДСЛ, % от должной                                 | 43,8 [32,4; 55,9] |
| ФЖЕЛ/ДСЛ  | 2,06 [1,63; 2,84] |
| Перикардиальный выпот, %                          | 86                |
| ППП, см <sup>2</sup>                              | 23,9 [19,9; 31,1] |

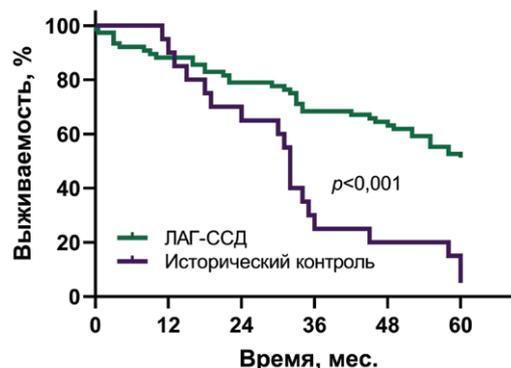
**Примечание:** ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы; МК – мочевая кислота; NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); ДПП – дилатация правого предсердия; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; УИ – ударный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ДСЛ – диффузионная способность легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ППП – площадь правого предсердия; данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе

Около четверти больных не принимали глюкокортикоиды, у 59% пациентов иммуносупрессивная терапия не проводилась.

За 5-летний период наблюдения умерло 19 пациентов в группе исторического контроля [5] и 37 пациентов с ЛАГ-ССД. Выживаемость (1-, 2-, 3- и 5-летняя) у пациентов с ЛАГ-ССД составила 88%, 76%, 68% и 51% соответственно (рис. 3).

**Таблица 3.** Терапия пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, включенных в исследование (n=76), n (%)

| Параметры   | Значения |
|---|----------|
| Вариант терапии легочной артериальной гипертензии |          |
| монотерапия                                       | 28 (37)  |
| последовательная двойная                          | 27 (35)  |
| стартовая двойная                                 | 7 (9)    |
| последовательная тройная                          | 13 (18)  |
| стартовая тройная                                 | 1 (1)    |
| Переключение                                      |          |
| силденафил → риоцигуат                            | 4 (5)    |
| бозентан → мацитентан                             | 6 (8)    |
| амбризентан → бозентан                            | 1 (1)    |
| бозентан → амбризентан                            | 5 (7)    |
| Глюкокортикоиды, суточная доза                    |          |
| 0 мг  | 21 (28)  |
| 5 мг  | 33 (43)  |
| 10 мг   | 18 (24)  |
| 15 мг   | 3 (4)    |
| 20 мг   | –        |
| 25 мг   | 1 (1)    |
| Иммуносупрессивная терапия                        |          |
| нет   | 45 (59)  |
| плаквенил   | 9 (12)   |
| микофенолата мофетил                              | 2 (3)    |
| хлорбутин   | 2 (3)    |
| ритуксимаб  | 6 (7)    |
| азатиоприн  | 3 (4)    |
| циклофосфан                                       | 7 (9)    |
| метотрексат                                       | 2 (3)    |



**Рис. 3.** Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией (ЛАГ-ССД) в сравнении с исторической когортой

Различия выживаемости между группами были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). В модели пропорциональных рисков Кокса эта закономерность подтверждена статистически значимым снижением 5-летнего риска смерти пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с «историческим контролем» на 67% (табл. 4). Также из таблицы 4 видно, что в нашей выборке в качестве признаков, ассоциированных с летальностью, определялись классические, общепризнанные факторы – ФК, дистанция 6МТХ, индекс Борга, ДПП, СВ, УИ, ЛСС, ДСЛ, ФЖЕЛ/ДСЛ, биомаркеры. Из немодифицируемых факторов большую роль в прогнозировании выживаемости играет возраст; пол пациента при оценке 5-летней выживаемости статистически значимого влияния не имел.

Нами также проанализировано воздействие различных вариантов терапии на выживаемость. Оказалось, что последовательная комбинированная терапия не имела преимуществ перед монотерапией. Также не оказала влияния на выживаемость, используемая у части пациентов иммуносупрессивная терапия (табл. 4). При дополнительном ретроспективном анализе обнаружилось, что приме-

нение препаратов 2-го поколения, а именно риоцигуата и мацитентана, в монотерапии или в комбинации между собой или с другими ЛАГ-специфическими препаратами на 56% снижало риск наступления летального исхода ( $p = 0,07$ ) по сравнению с группами моно- и последовательной комбинированной терапии.

В связи с обнаруженными закономерностями пациенты ретроспективно разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В первую вошли больные, получавшие моно- или комбинированную терапию мацитентаном и/или риоцигуатом ( $n = 19$ ); во вторую – пациенты, которым проводилась иная терапия ( $n = 57$ ). Нами дополнительно проанализированы клинико-лабораторно-инструментальные прогностические параметры пациентов этих двух групп. Как видно из таблицы 5, различия между группами отсутствовали, то есть они были сопоставимы.

Дополнительно оценена выживаемость пациентов этих двух групп. Проведенный анализ Каплан – Майера показал положительное влияние использования мацитентана и/или риоцигуата на прогноз пациентов с ЛАГ-ССД (рис. 4).

**Таблица 4.** Факторы, ассоциированные с общей 5-летней смертностью в однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса

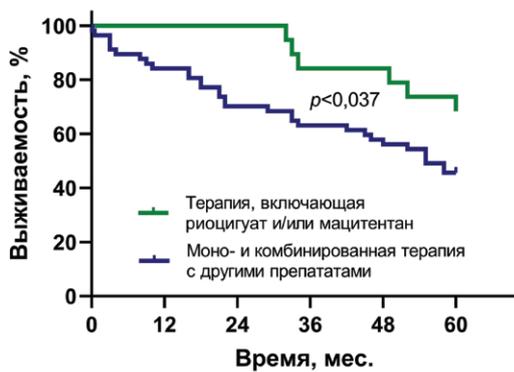
| Факторы   | ОР (95% ДИ)       | p       |
|---|-------------------|---------|
| Возраст на момент включения   | 1,04 (1,01; 1,07) | 0,008   |
| Мужской пол   | 2,09 (0,81; 5,39) | н/з     |
| Длительность болезни с первых симптомов                                     | 1,00 (0,99; 1,02) | н/з     |
| Функциональный класс  | 2,65 (1,62; 4,31) | 0,00009 |
| 6МТХ, каждые 50 м   | 0,84 (0,75; 0,92) | 0,0005  |
| Индекс Борга  | 1,24 (1,09; 1,43) | 0,002   |
| ДПП   | 1,08 (1,02; 1,15) | 0,02    |
| СрДЛА   | 1,01 (0,98; 1,04) | н/з     |
| ДЗЛА  | 1,03 (0,96; 1,10) | н/з     |
| СВ  | 0,59 (0,44; 0,81) | 0,0008  |
| УИ  | 0,94 (0,91; 0,98) | 0,0009  |
| ЛСС   | 1,01 (1,00; 1,01) | 0,02    |
| ДСЛ   | 0,96 (0,93; 0,98) | 0,0004  |
| ФЖЕЛ/ДСЛ  | 1,79 (1,33; 2,43) | 0,0002  |
| Log (МК)  | 6,1 (2,2; 16,7)   | 0,0005  |
| Log10 (NT-proBNP)   | 2,98 (1,59; 5,60) | 0,0007  |
| Применение ЛАГ-специфической терапии в сравнении с «историческим контролем» | 0,33 (0,19; 0,59) | 0,0001  |
| Последовательная комбинированная терапия в сравнении с монотерапией         | 1,18 (0,59; 2,36) | н/з     |
| ЛАГ-специфическая терапия, включающая мацитентан и/или риоцигуат            | 0,44 (0,19; 1,07) | 0,07    |
| Иммуносупрессивная терапия  | 0,86 (0,38; 1,96) | н/з     |

**Примечание:** ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы; ДПП – дилатация правого предсердия; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; УИ – ударный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ДСЛ – диффузионная способность легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МК – мочевиная кислота; NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; н/з – различия статистически не значимы

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, получающих различные варианты ЛАГ-специфической терапии

| Параметры                             | Терапия, включающая риоцигуат и/или мацитентан ( $n = 19$ ) | Последовательная моно- и комбинированная терапия другими препаратами ( $n = 57$ ) | p   |
|---------------------------------------|---|---|-----|
| Возраст на момент включения, лет      | 55 [48; 58]   | 53 [47; 61]   | н/з |
| Мужской пол, n (%)                    | 1 (5)   | 6 (11)  | н/з |
| Длительность с первых симптомов, мес. | 26 [10; 51]   | 17 [10; 36]   | н/з |
| ФК по NYHA                            | 3 [2; 3]  | 3 [2; 3]  | н/з |
| ФК, n (%)                             |   |   |     |
| I                                     | –   | 3 (5)   |     |
| II                                    | 6 (32)  | 13 (23)   | н/з |
| III                                   | 12 (63)   | 27 (47)   |     |
| IV                                    | 1 (5)   | 14 (25)   |     |
| 6МТХ, м                               | 322 [238; 425]  | 375 [227; 404]  | н/з |
| Индекс Борга                          | 4 [3; 6]  | 4 [3; 6]  | н/з |
| ДПП, мм рт. ст.                       | 5 [4; 10]   | 7 [4; 14]   | н/з |
| СрДЛА, мм рт. ст.                     | 51 [47; 59]   | 50 [45; 55]   | н/з |
| ДЗЛА, мм рт. ст.                      | 9 [5; 12]   | 8 [6; 12]   | н/з |
| СВ, л/мин                             | 4,4 [3,8; 5,3]  | 4,2 [3,3; 5,4]  | н/з |
| УИ, мл/мин                            | 34 [29; 46]   | 30 [24; 39]   | н/з |
| ЛСС, ед. Вуда                         | 10 [8; 12]  | 10 [7; 13]  | н/з |
| ДСЛ                                   | 53,0 [37,3; 64,4]   | 41,9 [31,8; 55,3]   | н/з |
| ФЖЕЛ/ДСЛ                              | 1,88 [1,53; 2,79]   | 2,19 [1,72; 2,84]   | н/з |
| NT-proBNP, пг/мл                      | 1654 [515; 3682]  | 1998 [633; 4811]  | н/з |

**Примечание:** ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы; ДПП – дилатация правого предсердия; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; УИ – ударный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ДСЛ – диффузионная способность легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); н/з – различия статистически не значимы; данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе



**Рис. 4.** Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией в зависимости от варианта терапии

Выживаемость (1-, 2-, 3- и 5-летняя) составила 100%, 100%, 84% и 68% соответственно для пациентов, получавших мацитентан и/или риюцигуат в монотерапии или в комбинации с другими препаратами, и 84%, 68%, 63% и 46% при использовании других вариантов терапии; различия статистически значимы (рис. 3).

### Обсуждение

Последние четверть века в медицинской периодике практически ежегодно публикуются результаты наблюдательных исследований и метаанализы выживаемости наиболее тяжелого варианта ЛАГ – ЛАГ-ССД. Более 10 лет назад нами было представлено собственное ретроспективное исследование первой когорты пациентов с ЛАГ, которым была недоступна современная терапия, продемонстрировавшее фатальную природу заболевания [5]. Затем наше внимание сосредоточилось на препаратах первого поколения, которые изучались по научным темам Института [25–28]. Не имея опыта использования простаноидов, мы были воодушевлены яркими эффектами бозентана и силденафила в виде отчетливого улучшения переносимости физических нагрузок, уменьшения потребности в диуретиках и улучшения качества жизни. Дальнейшие исследования выживаемости маленьких групп с короткой продолжительностью наблюдения внушали неоправданный оптимизм и притупляли бдительность [26, 28]. Лишь время и, следовательно, увеличение длительности наблюдения позволили сформировать объективное мнение о месте препаратов 1-го поколения в лекарственной терапии ЛАГ. Помимо этого, стало понятно, что имеются различия в краткосрочных и долгосрочных предикторах, которые используются как конечные точки в РКИ и что идеальной конечной точкой является выживаемость, оцененная при длительном наблюдении. Но, к сожалению, не все идеальное доступно к воплощению.

Показатель общей выживаемости (схожее значение – смертность от всех причин) в качестве первичной конечной точки является «золотым стандартом», демонстрирующим клиническую эффективность методов лечения, диагностики и т. д. тяжелых, жизнеугрожающих заболеваний. В связи с неэтичностью использования плацебо с появлением эффективных методов лечения требуется более длительный период наблюдения для выявления летальных исходов с целью достижения статистической мощности

исследования. Учитывая наличие иных действенных методов лечения, применяемых после окончания исследования, интерпретация результатов может быть искажена, и это необходимо учитывать не только при планировании, но и при математической обработке и интерпретации полученных данных.

Настоящая работа представляет более чем 5-летнее проспективное наблюдение самой большой в РФ популяции пациентов с ССД, ассоциированной с ЛАГ. Нами проведено сопоставление изучаемой группы ЛАГ-ССД с «историческим контролем» – группой пациентов с естественным течением заболевания, «историческим» плацебо, наблюдавшихся и оценивавшихся по единому алгоритму в рамках скромного прототипа знаменитого регистра G.E. D’Alonzo и соавт. [34].

Непрерывное пятилетнее проспективное исследование продемонстрировало сопоставимую с зарубежными данными выживаемость у пациентов с ЛАГ-ССД, которая статистически значимо различалась с соответствующим показателем «исторического контроля». Однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса показала снижение риска летального исхода при применении ЛАГ-специфической терапии на 67% (табл. 4). Возраст на момент включения в исследование, ФК, дистанция 6МТХ, индекс Борга, ДПП, СВ, УИ, ЛСС, ДСЛ, ФЖЕЛ/ДСЛ, биомаркеры были предикторами неблагоприятного исхода. Интересно, что в нашей группе пол не оказывал подобного влияния на 5-летнюю выживаемость. Анализ влияния различных вариантов терапии, а в нашей когорте это были монотерапия и последовательная комбинация препаратов, также не выявил существенных различий (табл. 4).

Оптимальная терапия ЛАГ-ССД, увеличивающая продолжительность жизни пациентов, остается неопределенной; текущие рекомендации основаны на общих подходах к терапии для всей группы ЛАГ, что неоднократно подвергалось критике [6, 35]. Нужно отметить, что всего несколько РКИ рассматривали смертность от всех причин в ряду конечных точек; обычно для доказательств эффективности использовались суррогатные маркеры или комбинированные конечные точки, включающие наряду с летальностью совокупность таких сугубо субъективных показателей, как клиническое прогрессирование, госпитализация, необходимость назначения простаноидов. При проведении РКИ также имеет большое значение выделение (чаще ретроспективное) группы пациентов с ЛАГ различной этиологии, в том числе ассоциированной с СЗСТ. Из всех РКИ только три оценивали выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД: два в заслепленной фазе и одно – в открытой (табл. 5).

Исследование AMBITION (амбризентан и тадалафил у пациентов с ЛАГ) показало, что комбинация амбризентан+тадалафил увеличивала время до клинического события неудачи (относительный риск (ОР) – 0,44; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,22–0,89) для ССД; одновременно с этим выявлена тенденция к снижению летальности (за 24 недели умерло 5,6% в сравнении с 10,6% в группе плацебо), хотя различия не были статистически значимы [36]. К сожалению, тадалафил был зарегистрирован в РФ относительно недавно, и использовать эту комбинацию в клинической практике не представляется возможным.

Интересны данные исследования GRIPHON [17]. Из 170 пациентов с ЛАГ-ССД 93 получали плацебо,

**Таблица 5.** Клинические исследования эффективности препаратов при легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, с наличием конечной точки «смерть от всех причин»

| Название, препарат(ы)                              | Вид исследования | Первичная конечная точка  | Длительность  | Препарат, всего пациентов, умерло (%)                               | Плацебо, всего пациентов, умерло (%) |
|--|------------------|---|---|---|--------------------------------------|
| Стартовая комбинированная                          |                  |   |   |   |                                      |
| AMBITION<br>Амбризентан + тадалафил<br>NCT01178073 | РКИ              | Время до первого клинического события неудачи: смерть, госпитализация из-за ухудшения ЛАГ, прогрессирование заболевания или неудовлетворительный долгосрочный клинический ответ | 24 нед.   | 71 с ССД; 4 (5,6%) умерли   | 47 с ССД, 5 (10,6%) - умерли         |
| Последовательная комбинированная                   |                  |   |   |   |                                      |
| GRIPHON<br>Селексипаг<br>NCT01106014               | РКИ              | Время до первого случая прогрессирования заболевания или смерти (все причины)   | 70,7 [0,3; 216,7] нед. в группе селексипага и 63,7 [0,7; 192,0] нед. в группе плацебо | 77 с ССД; 17 (22,1%) умерли   | 93 -ССД, 22 (23,7%) умерли           |
| PATENT-2<br>Риоцигуат<br>NCT00863681               | ОРИ              | Количество нежелательных явлений, возникших во время лечения, смерть от всех причин   | ССД – 29±15 мес.  | 55 с ССД; 6 (11%) умерли<br>2-летняя выживаемость при ЛАГ-ССД – 94% |                                      |

**Примечание:** РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ССД – системная склеродермия; ОРИ – открытое рандомизированное исследование; ЛАГ-ССД – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией

а 77 – селексипаг. Медиана продолжительности лечения плацебо и селексипагом составила 63,7 и 70,7 недели соответственно. Селексипаг задержал прогрессирование заболевания, снизив риск комбинированных событий заболеваемости/смертности на 44% (ОР=0,56; 95% ДИ: 0,34–0,91), но в то же время, как это ни парадоксально, 22 (23,7%) пациента в группе плацебо и 17 (22,1%) пациентов в группе селексипага умерли, что указывает на отсутствие влияния препарата на выживаемость и большую долю субъективных событий при достижении конечной точки.

Анализ подгруппы ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ ( $n=224$ ), в исследовании SERAPHIN показал вероятную клиническую пользу мацитентана, значительно уменьшавшего прогрессирование заболевания и смертность (45%) у всех пациентов по сравнению с плацебо. Анализ летальности в зависимости от этиологии ЛАГ не проводился (поэтому не внесен в таблицу 5), но при отдельном анализе конечной точки «смерть вследствие ЛАГ» отмечена тенденция к ее снижению в группе мацитентана (ОР=0,44; 95% ДИ: 0,16–1,21;  $p=0,07$ ). Эффект мацитентана также сохранялся у пациентов, получавших исходную фоновую специфическую терапию [18].

При анализе эффективности риоцигуата в двойном слепом исследовании выживаемость не оценивалась, но при длительном открытом наблюдении в исследовании PATENT-2 (в среднем 29 мес. для группы ССД) оценена двухлетняя выживаемость, составившая 94%, сопоставимая с чуть меньшей в подгруппе идиопатической ЛАГ (93%) [16].

Метаанализы с осторожностью оценивают влияние ЛАГ-специфических препаратов на выживаемость в РКИ, заключая, что она по-прежнему хуже при ССД, чем при других этиологических формах, но отмечая ее некоторое улучшение в последние 10 лет, связанное с применением новых препаратов и их комбинаций [22]. Скептики же и пессимисты констатируют отсутствие этого эффекта в РКИ с ЛАГ-ССД [37].

Нами был проведен тщательный анализ влияния терапии на выживаемость пациентов, учитывались различные комбинации, препараты, наличие переключений, форсированность эскалации терапии. В результате кро-

потливой работы были определены ЛАГ-специфические препараты, модифицирующие риск летального исхода в нашем исследовании. Было обнаружено, что применение мацитентана и/или риоцигуата в виде монотерапии или в комбинации с другим ЛАГ-специфическим препаратом на 56% снижало 5-летний риск наступления летального исхода (табл. 3).

РКИ так же, как и их метаанализы, имеют временные ограничения, поэтому, как уже сообщалось выше, оценить в них реальную летальность не представляется возможным. В связи с этим большой интерес представляют когортные или регистровые исследования – как ретро-, так и проспективные, не лимитированные временем. Мы обсудим только те, в задачи которых входила оценка эффективности терапии. Самое известное ретроспективное исследование регистра PHAROS, включающее 98 пациентов с ЛАГ-ССД, стимулировало дискуссию об оптимальном терапевтическом подходе у вновь диагностированных пациентов [38]. Авторы показали, что исходная терапия АРЭ была связана с худшим прогнозом, нежели применение иФДЭ-5 или стартовой комбинации АРЭ+иФДЭ-5. Предположение о том, что АРЭ, а именно бозентан (у 2/3 пациентов в исследовании PHAROS), оказывает меньшее воздействие на долгосрочную выживаемость, согласуется и с результатами настоящей работы, поскольку к ее окончанию 60% пациентов получали монотерапию силденафилом и только 12% – бозентаном, а в группе последовательной комбинации, двойной и тройной терапии – 43%. По-видимому, это было одной из причин низкой выживаемости в группе последовательной терапии у наших больных.

Пациенты с ЛАГ-ССД, включенные в когорту Центра легочной гипертензии Университета Джона Хопкинса, были сгруппированы в две когорты в зависимости от времени начала терапии: когорта А – с 1999 по 2010 г., когорта Б – с 2010 по 2021 г. Когорта В имела значительно лучшую выживаемость, чем когорта А (оценочные показатели выживаемости в течение 1, 3, 5 и 8 лет – 91%, 74%, 60% и 51% против 85%, 62%, 37% и 27% соответственно) [29]. Примечательно, что стартовая, но не последовательная, двойная терапия иФДЭ-5 или риоцигуатом

и антагонистом рецептора эндотелина была связана с более низким риском смерти или трансплантации для пациентов с ЛАГ по сравнению с монотерапией (ОР=0,52; 95% ДИ: 0,30–0,91;  $p=0,02$ ).

Наша когорта ближе и по срокам проведения, и по дизайну к регистру COMPERA [23], отличия – в одном исследовательском центре и в недоступности парентеральных простаноидов (не зарегистрированы в РФ). Статус выживаемости на момент последнего доступного визита был известен у 96,4% (в нашем исследовании – у 100%) всех пациентов со средним временем наблюдения 32 мес. для ЛАГ-ССД, в связи с чем реальные показатели могут быть существенно ниже. В регистре COMPERA в течение первых 5 лет после постановки диагноза и начала терапии ЛАГ-ССД 158 (41%) из 390 больных умерли, расчетная 5-летняя выживаемость была самой низкой для ЛАГ-ССД (42,0%), что хуже, чем полученные нами результаты (рис. 3). Регистр включает данные более чем из 60 центров; говорить о стандартизации можно лишь с опаской, хотя авторы с гордостью сообщают, что всем пациентам выполнялась катетеризация. Интересен анализ терапии: самая низкая выживаемость была у пациентов, лечение которым было начато с иФДЭ-5 ( $n=147$ ) – 37%; чуть выше – при использовании в качестве первого препарата АРЭ ( $n=124$ ) – 41%; самая высокая – у тех, кому была сразу назначена стартовая комбинация ( $n=81$ ) – 61%. Данные согласуются с нашими результатами: прогноз в группе стартовой комбинации схож с таковым у наших пациентов, получавших мацитентан и/или риоцигуат (выживаемость – 63%). Отличия заключаются в большем количестве пациентов, которым назначалась стартовая комбинация, а также в более высокой летальности групп последовательной комбинации. Этот регистр, несомненно, имеет большое значение для продвижения проблемы, но, учитывая вышеизложенное, к интерпретации полученных данных нужно относиться настороженно.

Сильные стороны нашего исследования включают его высокую внешнюю (данные пациентов подлинные, полные, собраны по единому алгоритму) и внутреннюю валидность (верификация ЛАГ и прогрессирования заболевания по данным ЧВКС). Все пациенты отслежены

в течение того же периода. Мы признаем, что имелись некоторые ограничения. 5 пациентов были исключены из обработки данных в связи с недоступностью для них современной терапии. Исследование проводилось длительное время, в течение которого менялись подходы к терапии ЛАГ, а также были получены дополнительные данные об эффективности применяемых лекарственных препаратов, которые невозможно было учесть на этапе планирования исследования.

Таким образом, исходя из представленных результатов, проблема ЛАГ-ССД далека от решения, что в первую очередь обусловлено низкой выживаемостью. Обращает внимание ее зависимость от возраста, а также классических критериев риска неблагоприятного исхода. По литературным данным, назначение стартовой комбинированной терапии улучшает исходы пациентов с ЛАГ-ССД. Применение ЛАГ-специфических препаратов второго поколения (риоцигуат и мацитентан) по сравнению с монотерапией или последовательной комбинацией в нашем наблюдении увеличили выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД. Необходимы дальнейшие поиски новых патогенетических мишеней с целью создания препаратов для более эффективно модифицирования прогноза.

*Исследование проводилось в рамках фундаментальных научных тем «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (2009–2014 гг.) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (2015–2019 гг.).*

#### 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. Гусева НГ. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(2):10–14. [Guseva NG. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):10–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-596
2. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208–219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010
3. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223–240. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.005
4. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):102713. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102713
5. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН, Данилов НМ, Глухова СИ, Гусева НГ, и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24–28. [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, Danilov NM, Glukhova SI, Guseva NG, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):24–28 (In Russ.)].
6. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, Seibold JR, Schiopu E, McLaughlin VV. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest*. 2013;144(4):1282–1290. doi: 10.1378/chest.12-0653
7. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018
8. Волков АВ, Мартынюк ТВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):474–485. [Volkov AV, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: The current state of the problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):474–485 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-474-485

9. Correale M, Chirivi F, Bevere EML, Tricarico L, D'Alto M, Badagliacca R, et al. Endothelial function in pulmonary arterial hypertension: From bench to bedside. *J Clin Med*. 2024;13(8):2444. doi: 10.3390/jcm13082444
10. Волков АВ, Мач ЭС, Гусева НГ. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии – клинико-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):68-71. [Volkov AV, Mach ES, Guseva NG. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis – clinicopathogenetic correlations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(10):68-71 (In Russ.)].
11. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous eprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425-434. doi: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002
12. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: A subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1336-1340. doi: 10.1136/ard.2005.048967
13. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al.; SUPER Study Group. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2417-2422.
14. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al.; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-3019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
15. Galiè N, Denton CP, Dardi F, Manes A, Mazzanti G, Li B, et al. Tadalafil in idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (PAH) compared to PAH associated with connective tissue disease. *Int J Cardiol*. 2017;235:67-72. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.094
16. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):422-426. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087
17. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602493. doi: 10.1183/13993003.02493-2016
18. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al.; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1213917
19. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1986;29(4):515-524. doi: 10.1002/art.1780290409
20. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: An analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol*. 1996;35(10):989-993. doi: 10.1093/rheumatology/35.10.989
21. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2412-2423. doi: 10.1002/art.38029
22. Khanna D, Zhao C, Sagar R, Mathai SC, Chung L, Coghlan JG, et al. Long-term outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era: Meta-analyses of randomized, controlled trials and observational registries. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):837-847. doi: 10.1002/art.41669
23. Distler O, Ofner C, Huscher D, Jordan S, Ulrich S, Stähler G, et al. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: A COMPERA analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):1139-1146. doi: 10.1093/rheumatology/kead360
24. Torley HI, Madhok R, Capell HA, Brouwer RM, Maddison PJ, Black CM, et al. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(11):800-804. doi: 10.1136/ard.50.11.800
25. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН, Данилов НМ, Решетняк ТМ, Чазова ИЕ, и др. Первый российский опыт применения ингибитора рецепторов эндотелина 1 Траклира у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(6):22-27. [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, Danilov NM, Reshetnyak TM, Chazova IE, et al. The first Russian experience with the endothelin 1 receptor inhibitor traclir used in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):22-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-515
26. Волков АВ, Юдкина НН, Николаева ЕВ, Курмуков ИА, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):32-39. [Volkov AV, Iudkina NN, Nikolaeva EV, Kurmukov IA, Glukhova SI, Nasonov EL. Bosentan: A considerable increase in the survival of patients with pulmonary hypertension associated with systemic rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(5):32-39 (In Russ.)].
27. Волков АВ, Юдкина НН, Курмуков ИА, Николаева ЕВ, Насонов ЕЛ. Влияние sildenafil на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Системные гипертензии*. 2014;11(3):61-66. [Volkov AV, Udkina NN, Kurmukov IA, Nikolaeva YeA, Nasonov YeL. Effect of sildenafil on clinical evidence and hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic rheumatic diseases. *Systemic Hypertension*. 2014;11(3):61-66 (In Russ.)].
28. Волков АВ, Николаева ЕВ, Юдкина НН, Курмуков ИА, Насонов ЕЛ. Влияние терапии sildenafil на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(11):62-67. [Volkov AV, Nikolaeva EV, Iudkina NN, Kurmukov IA, Nasonov EL. Survival in pulmonary arterial hypertension, associated with connective tissue diseases, treated by sildenafil: Results of the prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(11):62-67 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2015871162-67
29. Hassan HJ, Naranjo M, Ayoub N, Houston T, Hsu S, Balasubramanian A, et al. Improved survival for patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: The Johns Hopkins Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(3):312-322. doi: 10.1164/rccm.202204-0731OC
30. Kolstad KD, Li S, Steen V, Chung L.; PHAROS Investigators. Long-term outcomes in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry (PHAROS). *Chest*. 2018;154(4):862-871. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.002
31. 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
32. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(6 S2):3-

28. [All-Russian Scientific Society of Cardiologists. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(6 S2):3-28 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2007-0-3-28
33. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА, Волков АВ, Мартынюк ТВ, Наконечников СН. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23. [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Tерапевтический архив*. 2014;86(9):4-23 (In Russ.)].
34. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-349. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343
35. Khan SL, Mathai SC. Scleroderma pulmonary arterial hypertension: The same as idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Curr Opin Pulm Med*. 2023;29(5):380-390. doi: 10.1097/MCP.0000000000001001
36. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al.; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): Subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1219-1227. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210236
37. Erdogan M, Esatoglu SN, Kilickiran Avci B, Hatemi G. Treatment of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: A systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2024;19(3):731-743. doi: 10.1007/s11739-024-03539-1
38. Lammi MR, Mathai SC, Saketkoo LA, Domsic RT, Bojanowski C, Furst DE, et al.; Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Investigators. Association between initial oral therapy and outcomes in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):740-748. doi: 10.1002/art.39478

**Волков А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

**Юджина Н.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>

**Николаева Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

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

# Прогноз эффективности фармакотерапии при псориатическом артрите

Ю.Л. Корсакова<sup>1</sup>, Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, Е.Ю. Логинова<sup>1</sup>, Е.Е. Губарь<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, А.В. Петров<sup>2</sup>, И.М. Патрикеева<sup>3</sup>, И.Ф. Умнова<sup>4</sup>, В.Н. Сороцкая<sup>5</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ РК

«Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» 297501, Российская Федерация, Симферополь, Московское шоссе, 12-й километр, 1

<sup>3</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»

625032, Российская Федерация, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 10  
<sup>4</sup>БУЗОО «Областная клиническая больница» 644111, Российская Федерация, Омск, ул. Берёзовая, 3, корп. 1

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Тюльский государственный университет» 300012, Российская Федерация, Тула, просп. Ленина, 92

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

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko

297501, Russian Federation, Simferopol, Moskovskoye Highway, 12th kilometre, 1

<sup>3</sup>Tyumen Regional Clinical Hospital No 1 625032, Russian Federation, Tyumen, Yuriya Semovskikh str., 10

<sup>4</sup>Omsk Regional Clinical Hospital 644111, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3, korpus 1

**Цель исследования** – разработать способ прогнозирования эффективности фармакотерапии псориатического артрита (ПсА).

**Материал и методы.** В исследование включены 377 больных ПсА (185 мужчин и 192 женщины); средний возраст пациентов составлял 47,6±12,4 года, длительность псориазиса (ПсО) – 206,8±156,3 мес, ПсА – 84,8±84,6 мес. Анализировались клинико-лабораторные данные после 6 месяцев лечения. Пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, выявляли наличие коморбидных заболеваний по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, определяли число пациентов, достигших минимальной активности болезни (МАБ), влияние на достижение МАБ ряда показателей.

**Результаты.** К 6-му мес. наблюдения медиана числа болезненных суставов составила 3,0 [0,0; 8,0], числа припухших суставов – 1,0 [0,0; 5,0], уровня С-реактивного белка (СРБ) – 4,3 (0,0–90,6) мг/л, индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) – 0,0 (0,0–6,0), среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило 27,6±5,2 кг/м<sup>2</sup>. Было выявлено 273 (72%) больных с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup>, 75 (19,9%) – с 30<ИМТ<35 кг/м<sup>2</sup>, 29 (7,7%) – с ИМТ≥35 кг/м<sup>2</sup>. У 264 (70,0%) из 377 больных наблюдалась «легкая» форма ПсО с площадью поражения кожи (BSA, Body Surface Area) ≤3%, у 96 (25,5%) – среднетяжелый ПсО (3%<BSA≤10%), у 17 (4,5%) – тяжелый ПсО (BSA>10%). Критериям МАБ соответствовали 82 (21,8%) больных, коморбидные заболевания выявлены у 152 (40%).

Был выполнен многомерный анализ с предварительным отбором изучаемых показателей по коэффициентам Спирмена; выявлен ряд показателей, отрицательно коррелирующих с достижением МАБ, включая СРБ ( $p=0,0001$ ), LEI ( $p=0,001$ ), артериальную гипертензию (АГ) ( $p=0,08$ ), BSA ( $p=0,063$ ) и ИМТ ( $p=0,289$ ).

Далее было получено дискриминантное правило, позволяющее прогнозировать возможность достижения МАБ:  $0,046 \times (\text{СРБ, мг/л}) + 0,470 \times \text{LEI} + 0,527 \times (\text{АГ}) + 0,451 \times (\text{BSA}) + 0,237 \times (\text{ИМТ}) \leq 1,184$ , где LEI – число болезненных точек согласно индексу LEI; отсутствие АГ – 0, наличие АГ – 1; BSA≤3% – 1, 3%<BSA≤10% – 2, BSA>10% – 3; ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> – 0, 30<ИМТ<35 кг/м<sup>2</sup> – 1, ИМТ≥35 кг/м<sup>2</sup> – 2. Итоговое значение выражения ≤1,184 указывает на высокую вероятность достижения МАБ у больного ПсА.

Для иллюстрации силы факторов, вошедших в многофакторную модель способа определения возможности достижения МАБ, построен график ROC-кривой, отражающей соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов. Площадь под ROC-кривой составила 0,76, что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (95%-й доверительный интервал: 0,71–0,81;  $p=0,26$ ). Для выбранного суммарного значения дискриминантной функции 1,184 чувствительность составила 85,4%, специфичность – 59,3%.

**Выводы.** Разработанный способ оценки возможности достижения МАБ у больных ПсА, включающий определение комплекса показателей (СРБ, LEI, наличие у пациента АГ и ожирения, а также тяжесть ПсО), позволяет оценить перспективы лечения больных ПсА и стимулирует врача и пациента модифицировать факторы, включенные в данную формулу.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, минимальная активность болезни, способ прогнозирования эффективности фармакотерапии

**Для цитирования:** Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ, Петров АВ, Патрикеева ИМ, Умнова ИФ, Сороцкая ВН, Насонов ЕЛ. Прогноз эффективности фармакотерапии при псориатическом артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):273–278.

## PROGNOSIS OF PHARMACOTHERAPY EFFECTIVENESS IN PSORIATIC ARTHRITIS

Yulia L. Korsakova<sup>1</sup>, Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Elena Yu. Loginova<sup>1</sup>, Elena E. Gubar<sup>1</sup>, Andrey V. Petrov<sup>2</sup>, Irina M. Patrikeeva<sup>3</sup>, Irina F. Umnova<sup>4</sup>, Valentina N. Sorotskaya<sup>5</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>

**The aim** – to develop a method for predicting the effectiveness of psoriatic arthritis (PsA) therapy.

**Methods.** 377 PsA patients (pts) were examined: (M/F 185/192). Pts' age 47.6±12.4 years, psoriasis (PsO) duration 206.8±156.3 months, PsA duration – 84.8±84.6 months. Pts underwent standard clinical examination, the analysis included detection of comorbidities according to ICD-10. Pts were evaluated for achieving minimal disease activity (MDA). Data of visit 2 (6 months of treatment) were analysed.

**Results.** At 6 months of treatment tender joint count was 3,0 [0,0; 8,0], swollen joint count – 1,0 [0,0; 5,0], C-reactive protein (CRP) – 4,3 (0,0–90,6) mg/l, LEI (Leeds Enthesitis Index) – 0,0 (0,0–6,0), body mass index (BMI) – 27,6±5,2 kg/m<sup>2</sup>. 273 (72%) pts had BMI<30 kg/m<sup>2</sup>, 75 (19,9%) pts – 30<BMI<35 kg/m<sup>2</sup>, 29 (7,7%) pts – BMI≥35 kg/m<sup>2</sup>. Mild PsO (BSA≤3%) was found in 264 (70,0%) of 377 pts, moderate (3%<BSA≤10%) – in 96 (25,5%) pts, severe PsO (BSA>10%) – in 17 (4,5%) pts. 82 (21,8%) pts met the MDA criteria. Comorbid diseases were found in 152 (40%) pts.

Multivariate analysis was performed and the following parameters were revealed that negatively correlate with MDA achievement – CRP ( $p=0,0001$ ), LEI ( $p=0,001$ ), arterial hypertension (AH) ( $p=0,08$ ), BSA ( $p=0,063$ ), BMI ( $p=0,289$ ). A discriminant rule was obtained that makes it possible to predict the possibility of MDA achievement:

$0,046 \times (\text{CRP, mg/l}) + 0,470 \times \text{LEI} + 0,527 \times (\text{AH}) + 0,451 \times (\text{BSA}) + 0,237 \times (\text{BMI}) \leq 1,184$ .

This formula includes the values of CRP, LEI, AH (no AH – 0 points, with AH – 1 point), BSA (BSA≤3% – 1 point, 3%<BSA≤10% – 2 points, BSA>10% – 3 points), BMI (BMI<30 kg/m<sup>2</sup> – 0, 30<BMI<35 kg/m<sup>2</sup> – 1 point,

<sup>5</sup>Tula State University  
300012 Russian  
Federation, Tula,  
Lenina avenue, 92

**Контакты:**

Корсакова Юлия  
Леонидовна,

[Yulkorsakova@bk.ru](mailto:Yulkorsakova@bk.ru)

Contacts: Yulia Korsakova,

[Yulkorsakova@bk.ru](mailto:Yulkorsakova@bk.ru)

Поступила 14.02.2025

Принята 29.04.2025

$BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2 - 2$  points). When the expression value is  $\leq 1.184$ , the achievement of MDA in PsA pts is predicted. The area under the ROC curve is 0.76, which makes it possible to estimate the predictive accuracy of the model as high (95% CI: 0.71–0.81;  $p=0.26$ ). For the selected total value of the discriminant function 1.184, sensitivity is 85.4%, specificity – 59.3%.

**Conclusion.** The developed method for predicting the MDA achievement in PsA pts including the following indicators: CRP, LEI, the presence of hypertension and obesity, severity of PsO – makes it possible to predict the treatment outcome in PsA pts and stimulates both the physician and the patient to modify the factors included in this formula.

**Key words:** psoriatic arthritis, minimal disease activity, method of predicting the effectiveness of psoriatic arthritis pharmacotherapy

**For citation:** Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, Gubar EE, Petrov AV, Patrikeeva IM, Umnova IF, Sorotskaya VN, Glukhova SI, Nasonov EL. Prognosis of pharmacotherapy effectiveness in psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):273–278 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-273-278

**Введение**

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое встречается у трети больных псориазом (ПсО) и для которого характерен широкий спектр проявлений, включая периферический артрит, спондилит, энтезит и дактилит [1]. Для ПсА характерно также наличие внескелетных проявлений, таких как увеит и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), и коморбидных заболеваний, что, по современным представлениям, является причиной формирования фармакорезистентности у этой категории больных [2, 3]. На основании данных реальной клинической практики Ю.Л. Корсаковой и соавт. [4] было показано, что у больных ПсА наиболее часто встречаются кардиоваскулярные заболевания, особенно у пациентов с ожирением, а ожирение в свою очередь тесно ассоциировано с активностью ПсА и снижением шансов достижения низкой активности и ремиссии.

За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в понимании иммунопатогенеза ПсО и ПсА, что привело к прогрессу в создании новых высокоэффективных таргетных препаратов для лечения этих заболеваний [5]. Целью терапии ПсА является достижение ремиссии/низкой активности ПсА или минимальной активности болезни (МАБ) [6]. Однако гетерогенность заболевания, с одной стороны, и отсутствие специфических биомаркеров эффективности терапии, с другой стороны, в некоторых случаях приводят к неэффективности проводимого лечения.

В настоящее время ведется поиск надежных биомаркеров для оценки эффективности фармакотерапии. Несколько исследований выявили биомаркеры, которые могли бы служить предикторами последующего ответа на лечение ПсО, включая сывороточный интерлейкин (ИЛ) 12 и полиморфизмы в гене *IL-12B*. Ряд исследований показали, что более высокие исходные уровни С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ПсА связаны с лучшим клиническим ответом на лечение [7].

Неэффективность терапии, включающей применение высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов независимо от возраста, пола, привычек к курению, индекса массы тела (ИМТ) и продолжительности заболевания. В случаях, когда первичное лечение неэффективно, нужно своевременно переключить больного на другой ГИБП или тсБПВП [8, 9]. У таких пациентов следует применять индивидуальную схему лечения с использованием всех доступных методов, отечественных и международных рекомендаций и алгоритмов лечения [10]. Частая смена терапии в связи с недостижением МАБ приводит к формированию фармакорезистентности. Поэтому в настоящее время актуальной задачей представляется разработка прогнозирования оптимальной терапевтической стратегии как для хорошо зарекомендовавших себя, так и для новых методов лечения.

**Цель исследования** – разработать способ прогнозирования эффективности фармакотерапии псориатического артрита.

**Материал и методы**

В исследование включены 377 больных ПсА (185 (49%) мужчин и 192 (51%) женщины), соответствовавшие критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), возраст пациентов составил в среднем  $47,6 \pm 12,4$  года, длительность Пс –  $206,8 \pm 156,3$  мес., ПсА –  $84,8 \pm 84,6$  мес. Все пациенты наблюдались в Общероссийском регистре больных ПсА после подписания информированного согласия на участие.

Проведен анализ клинико-лабораторных данных после 6 мес. лечения [11]. Пациентам проводилось стандартное клиническое обследование для оценки активности ПсА [12]: определяли число болезненных (ЧБС) из 68 и припухших (ЧПС) из 66 суставов, выраженность боли в суставах, активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм),

оценивали состояние энтезисов по индексу LEI (Leeds Enthesitis Index) (определялось число болезненных энтезисов по данным пальпации 6 парных точек прикрепления энтезисов, включая Ахиллово сухожилие, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости), LEI+ПФ (болезненность при пальпации в месте прикрепления плантарной фасции (ПФ) к пяточной кости), определяли функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), уровень СРБ (мг/л) в сыворотке крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) по Вестергрену. Тяжесть ПсО оценивалась по площади поражения кожи BSA (Body Surface Area; от 0 до 100%): легкая форма ПсО диагностировалась при  $BSA \leq 3\%$ , среднетяжелый ПсО – при  $3\% < BSA \leq 10\%$ , тяжелый ПсО – при  $BSA > 10\%$ . Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . При анализе данных пациенты распределялись по категориям в зависимости от величины ИМТ: пациенты без ожирения (с  $ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$ ), пациенты с ожирением I степени –  $30 \text{ кг/м}^2 \leq ИМТ < 35 \text{ кг/м}^2$  и с ожирением II степени и выше –  $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ . Выявляли наличие коморбидных заболеваний по Международной классификации болезней 10-го пересмотра при обследовании, по медицинской документации и данным анамнеза.

Определяли число пациентов, достигших и не достигших МАБ (5 критериев из 7): ЧБС  $\leq 1$ ; ЧПС  $\leq 1$ ; PASI (Psoriasis Area Severity Index)  $\leq 1$  или  $BSA \leq 3\%$ ; боль  $\leq 15 \text{ мм}$ ; ОЗП  $\leq 20 \text{ мм}$ ;  $HAQ \leq 0,5$ ; число воспаленных энтезисов  $\leq 1$  [13]. Анализировали влияние на достижение МАБ следующих исходных показателей: ЧБС, ЧПС, индекс LEI, LEI+ПФ, ОЗП, ОЗВ, боль, СРБ, СОЭ, HAQ, BSA, возраст, длительность Пс, длительность ПсА, ИМТ, курение, коморбидные заболевания (увеит, воспалительные заболевания кишечника, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гиперлипидемия, метаболический синдром, остеопороз, неалкогольная жировая болезнь печени, заболевания лёгких, депрессия).

3 больных получали глюкокортикоиды (ГК), в том числе 2 – в виде монотерапии и 1 – в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. Метотрексат (МТ) получали 138 больных, другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – 38, ингибитор Янус-киназ тофацитиниб – 29, различные ГИБП – 152 (в большинстве случаев – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ). 78 пациентов получали ГИБП в комбинации с МТ, 18 – с другими БПВП.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены как среднее арифметическое (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), медиана, интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й процентиля]), минимальные и максимальные значения (min; max). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Предварительный отбор признаков, ассоциирующихся с достижением МАБ, проводился с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Выполнялся многофакторный пошаговый дискриминантный анализ. Статистический анализ включал построение графика ROC-кривой, отражающей соотношение чувствительности и специфичности факторов, влияющих

на достижение МАБ, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). При статистическом анализе использованы данные второго визита (через 6 мес.) от момента включения в регистр.

## Результаты

К 6-му мес. наблюдения 377 больных ПсА медиана ЧБС составила 3,0 [0,0; 8,0], ЧПС – 1,0 [0,0; 5,0], СРБ – 4,3 (0,0–90,6) мг/л, индекса LEI – 0,0 (0,0–6,0), среднее значение ИМТ –  $27,6 \pm 5,2 \text{ кг/м}^2$ . Было выявлено 273 (72%) больных с  $ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$ , 75 (19,9%) – с  $30 \leq ИМТ < 35 \text{ кг/м}^2$ , 29 (7,7%) – с  $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ . У 264 (70,0%) из 377 больных наблюдалась «легкая» форма ПсО ( $BSA \leq 3\%$ ), у 96 (25,5%) – среднетяжелый ( $3\% < BSA \leq 10\%$ ), у 17 (4,5%) – тяжелый ПсО ( $BSA > 10\%$ ). Критериям МАБ соответствовали 82 (21,8%) больных, не достигли МАБ 295 (78,2%) больных.

Различные коморбидные состояния были выявлены у 152 (40%) больных. Так, АГ наблюдалась у 112 (29,7%) из 377 больных, ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) – у 27,6%, сахарный диабет 2-го типа – у 25 (6,6%), гиперлипидемия – у 20 (5,3%), метаболический синдром – у 19 (5,0%), остеопороз – у 18 (4,8%), ишемическая болезнь сердца – у 11 (2,9%), заболевания легких – у 7 (1,9%), неалкогольная жировая болезнь печени – у 6 (1,6%), увеит – у 7 (1,9%), ВЗК – у 3 (0,8%), депрессия – у 2 (1,5%).

Характер терапии в зависимости от достижения МАБ представлен в таблице 1. В связи с отсутствием в регистре данных о проводимом лечении у 16 больных они не включены в данную таблицу. Частота назначения БПВП и тсБПВП у пациентов, достигших и не достигших МАБ после 6 мес. лечения, статистически значимо не различалась, но доля пациентов, не получавших ГИБП, была статистически значимо больше в группе больных, не достигших МАБ.

**Таблица 1.** Характеристика фармакотерапии больных псориазическим артритом в зависимости от достижения минимальной активности болезни после 6 месяцев лечения ( $n=361$ ),  $n$  (%)

| Терапия                       | МАБ достигнута ( $n=78$ )   | МАБ не достигнута ( $n=283$ ) | $p$           |       |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|-------|
| Не получали лечение           | 0                           | 1 (0,35)                      | 0,789         |       |
| ГК                            | 1 (1,28)                    | 1 (0,35)                      | 0,326         |       |
| НПВП+ГК                       | 0                           | 1 (0,35)                      | 0,789         |       |
| БПВП                          | метотрексат ( $n=138$ )     | 22 (28,2)                     | 116 (40,9)    | 0,409 |
|                               | другие БПВП ( $n=38$ )      | 6 (7,7)                       | 32 (11,3)     | 0,359 |
| тсБПВП тофацитиниб ( $n=29$ ) | 5 (6,4)                     | 24 (8,5)                      | 0,557         |       |
| ГИБП не получали ( $n=209$ )  | 34 (43,6)                   | 175 (61,9)                    | <b>0,0037</b> |       |
| ГИБП                          | ГИБП+МТ ( $n=78$ )          | 24 (30,8)                     | 54 (19,1)     | 0,026 |
|                               | ГИБП+другие БПВП ( $n=18$ ) | 3 (3,9)                       | 15 (5,3)      | 0,615 |
|                               | иФНО- $\alpha$ ( $n=102$ )  | 28 (35,9)                     | 74 (26,1)     | 0,089 |
| иИЛ-17 ( $n=14$ )             |                             | 3 (3,8)                       | 11 (3,9)      | 0,968 |
|                               | иИЛ-12/23 ( $n=35$ )        | 12 (15,4)                     | 23 (8,1)      | 0,054 |

**Примечание:** МАБ – минимальная активность болезни; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; иФНО- $\alpha$  – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; иИЛ – ингибиторы интерлейкина

На основе данных Общероссийского регистра больных ПсА был выполнен многомерный анализ с предварительным отбором изучаемых показателей по коэффициентам Спирмена, выявлен ряд показателей, отрицательно коррелирующих с достижением МАБ (табл. 2).

После проведения итогового анализа была получена дискриминантная функция, в которую вошли следующие показатели: СРБ ( $p=0,0001$ ), индекс LEI ( $p=0,001$ ), наличие АГ ( $p=0,08$ ), BSA ( $p=0,063$ ), ИМТ ( $p=0,289$ ).

Далее был выполнен многофакторный пошаговый дискриминантный анализ и получено дискриминантное правило, позволяющее прогнозировать возможность достижения МАБ:  $0,046 \times (\text{СРБ, мг/л}) + 0,470 \times \text{LEI} + 0,527 \times (\text{АГ}) + 0,451 \times (\text{BSA}) + 0,237 \times (\text{ИМТ}) \leq 1,184$ , где LEI – число болезненных точек – мест прикрепления сухожилий (энтезитов) согласно индексу LEI; отсутствие АГ оценивают как 0, наличие АГ – как 1;  $\text{BSA} \leq 3\%$  соответствует 1,  $3\% < \text{BSA} \leq 10\%$  – 2,  $\text{BSA} > 10\%$  – 3;  $\text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$  – 0,  $30 \leq \text{ИМТ} < 35 \text{ кг/м}^2$  – 1,  $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$  – 2.

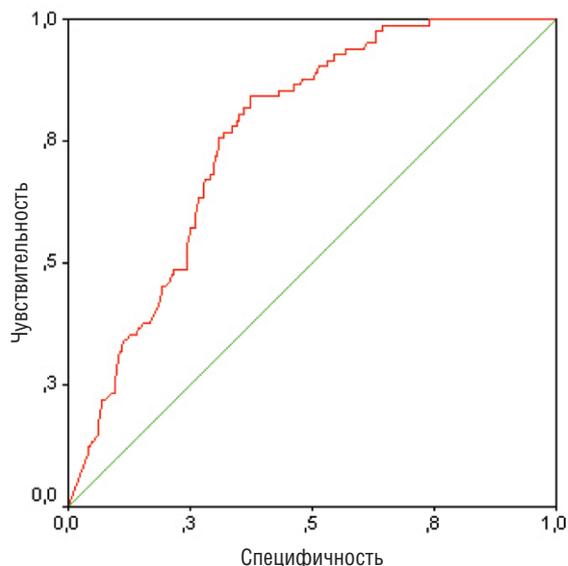
Итоговое значение выражения  $\leq 1,184$  указывает на высокую вероятность достижения МАБ у больного ПсА.

Для иллюстрации силы факторов, вошедших в многофакторную модель способа определения возможности достижения МАБ, построен график ROC-кривой, отражающей соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов, и рассчитана площадь под кривой (рис. 1).

**Таблица 2.** Корреляционный анализ значимых факторов, ассоциированных с достижением минимальной активности болезни у больных псориатическим артритом ( $n=377$ )

| Параметры                | Коэффициент корреляции $r$ | $p$   |
|--------------------------|----------------------------|-------|
| СРБ                      | -0,909                     | 0,001 |
| LEI                      | -0,257                     | 0,001 |
| ИМТ                      | -0,104                     | 0,04  |
| Артериальная гипертензия | -0,087                     | 0,09  |
| BSA                      | -0,151                     | 0,003 |

**Примечание:** СРБ – С-реактивный белок; LEI – Лидский индекс энтезита (Leeds Enthesitis Index); ИМТ – индекс массы тела; BSA – площадь поражения кожи (Body Surface Area)



**Рис. 1.** ROC-анализ прогностической модели возможности достижения минимальной активности болезни

Площадь под ROC-кривой составила 0,76, что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (95% ДИ: 0,71–0,81;  $p=0,26$ ). Для выбранного суммарного значения дискриминантной функции 1,184 чувствительность составила 85,4%, специфичность – 59,3%.

### Обсуждение

В настоящее время как в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), так и в реальной клинической практике для оценки эффективности лечения больных ПсА широко применяются критерии МАБ. По данным нашего исследования, за 6 мес. лечения МАБ достигли 21,8% пациентов. М. Zardin-Moraes и соавт. [14] на основании опубликованных данных за 2009–2017 гг. показали, что общая распространенность МАБ в перекрестных исследованиях составила 35% (95% ДИ: 30–41%), варьируя от 17% (95% ДИ: 7–34%) у пациентов, получавших БПВП, до 57% (95% ДИ: 41–71%) у тех, кто получал ГИБП. У больных ПсА, получавших ГИБП в условиях рутинной практики и в РКИ, частота МАБ после 6 месяцев наблюдения была практически одинаковой и составляла 30% (95% ДИ: 21–41%) и 32% (95% ДИ: 26–39%) соответственно.

В ряде работ продемонстрирована зависимость возможности достижения МАБ от длительности заболевания и проводимого лечения. Т.В. Коротаяева и соавт. [15] показали, что назначение БПВП при раннем ПсА (длительностью  $\leq 2$  лет) позволяет достигать МАБ значимо чаще и быстрее, чем на более поздних стадиях заболевания. Высокую вероятность достижения МАБ после 12 мес. лечения с использованием стратегии Т2Т (treat-to-target) имеют пациенты с ранним ПсА, которые исходно характеризовались преимущественно олигоартритом, умеренной активностью, отсутствием энтезитов, дактилитов, поражения ногтей, серьезных функциональных нарушений и утомляемости [16]. Однако в указанных работах не учитывалось влияние на достижение МАБ коморбидных заболеваний, включая АГ и ожирение, которые вносят свой отрицательный вклад в эффективность проводимого лечения. В доступной авторам литературе не описывался способ прогнозирования достижения МАБ на фоне лечения с учетом сердечно-сосудистых и метаболических нарушений.

Несмотря на значительный прогресс в лечении ПсО и ПсА, у части пациентов доступные таргетные методы лечения не дают достаточного эффекта или вызывают нежелательные явления [17]. В ходе некоторых клинических исследований до 40% пациентов не отвечали на лечение ГИБП. У больных с ожирением этот показатель достигает примерно 50% [18]. В настоящее время ожирение не учитывается при прогнозировании эффективности лечения, но может применяться с этой целью в будущем [19]. Хорошо известен феномен вторичной неэффективности лечения ПсО и ПсА, который чаще наблюдается у женщин с ожирением и различными сопутствующими заболеваниями [20]. Наше исследование показало влияние ожирения и даже его степени на вероятность достижения МАБ, поэтому ожирение включено в формулу, позволяющую прогнозировать эффективность терапии.

Ф. Fagni и соавт. [21] были определены условия, препятствующие достижению целей терапии ПсА: а) наличие коморбидной патологии, которая поддерживает воспаление (ожирение, метаболический синдром, жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания,

курение); б) наличие коморбидной патологии, усиливающей боль и инвалидизацию (фибромиалгия, депрессия, тревожность, остеоартрит); в) наличие перекрестных диагнозов; г) отсутствие значимых коморбидных заболеваний и перекрестных диагнозов, что предполагает наличие истинной резистентности к лечению. В исследовании Е.Ю. Логиновой и соавт. [22] было показано, что резистентные к лечению пациенты с ПсА характеризуются большей длительностью ПсА, более распространенным тяжелым ПсО с онихолизисом, к моменту назначения ГИБП у них чаще выявляются полиартрит, дактилит, энтезит и функциональные нарушения, а также сопутствующая патология, в частности депрессия и гиперурикемия. Таким образом, коморбидные заболевания можно расценивать как важнейшее препятствие для эффективного лечения больных ПсА.

Согласно данным метаанализа, включавшего 39 исследований и более 152 тысяч больных ПсА, коморбидные заболевания широко распространены при ПсА и у таких больных встречаются чаще, чем у здоровых лиц контрольной группы. Наиболее частыми среди них являются АГ (общая распространенность – 34%), метаболический синдром (29%), ожирение (27%), гиперлипидемия (24%) и любые сердечно-сосудистые заболевания (19%). У пациентов с коморбидной патологией наблюдается более тяжелое течение ПсА, более низкое качество жизни и более высокая частота прекращения лечения [3]. Коморбидные заболевания встречались у 40% больных Общероссийского регистра, включенных в настоящее исследование; у 29,7% из них выявлена АГ, у 27,6% – ожирение, значительно реже – другие заболевания. Ожирение вдвое уменьшает вероятность достижения МАБ и ремиссии у больных ПсА по сравнению с пациентами с нормальным весом [23] и ассоциируется с более высокой активностью ПсА [24]. В свою очередь, назначение низкокалорийной диеты и снижение веса способны оказать значительное положительное влияние на активность заболевания, улучшить состояние суставов, энтезисов, кожи [25].

Таким образом, активность ПсА связана как с активностью основных доменов этого заболевания (артрит, энтезит, дактилит, спондилит, ПсО), так и с коморбидными состояниями, способствующими поддержанию хрониче-

ского воспаления, ухудшению функционального статуса, качества жизни больного и ответа на терапию [26]. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений связано со снижением функциональных способностей, большей тяжестью ПсО и активностью ПсА, а также сниженным ответом на терапию [27].

Разработанный способ оценки возможности достижения МАБ у больных ПсА, включающий определение комплекса показателей (уровень СРБ в крови, индекс LEI, наличие у пациента АГ и ожирения, а также определение тяжести ПсО) позволяет оценить перспективы лечения больных ПсА и стимулирует врача и пациента максимально модифицировать факторы, включенную в данную формулу. Назначение высокоэффективных препаратов способствует как уменьшению уровня СРБ и индекса LEI, так и регрессу псориазических высыпаний на коже, а применение эффективных методов снижения веса, включая медикаментозные, позволяет бороться с ожирением, одним из важных предикторов неэффективности терапии. Кроме того, при назначении терапии следует выбирать препараты, не способствующие увеличению ИМТ, эффективность которых не зависит от наличия ожирения.

*Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии», утвержденной ученым советом ФГН-БУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный номер темы в ЕГИСУ 125020501435-8).*

#### **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**

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Vassilakis KD, Papagoras C, Fytanidis N, Gazi S, Mole E, Krikellis M, et al. Identification and characteristics of patients with potential difficult-to-treat psoriatic arthritis: Exploratory analyses of the Greek PsA registry. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(9):2427-2432. doi: 10.1093/rheumatology/keae263
- Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Internat.* 2021;41:275-284. doi: 10.1007/s00296-020-04775-2.
- Корсакова ЮЛ, Коротаяева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА, и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазическим артритом: данные Общероссийского регистра. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):573-580. [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EI, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: Data from the Russian register. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(5):573-580 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200789
- Azuaga AB, Ramirez J, Cañete JD. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and targeted therapies. *Int J Mol Sci.* 2023;24:4901. doi: 10.3390/ijms24054901
- Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0
- Magee C, Jethwa H, FitzGerald OM, Jadon DR. Biomarkers predictive of treatment response in psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211014010. doi: 10.1177/1759720X211014010
- Costa L, Perricone C, Chimenti MS, Del Puente A, Caso P, Peluso R, et al. Switching between biological treatments in psoriatic arthritis: A review of the evidence. *Drugs R D.* 2017;17(4):509-522. doi: 10.1007/s40268-017-0215-7

9. Ariani A, Santilli D, Mozzani F, Lumetti F, Lucchini G, Di Donato E, et al. Cycling or swap biologics and small molecules in psoriatic arthritis: Observations from a real-life single center cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(16):e25300. doi: 10.1097/MD.00000000000025300
10. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):706-719. doi: 10.1136/ard-2024-225531
11. Псориаз артропатический. Псориазический артрит: Клинические рекомендации Минздрава России. М.;2024. [Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow;2024 (In Russ.)].
12. Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing disease activity in psoriatic arthritis: A literature review. *Rheumatol Ther*. 2019;6(1):23-32. doi: 10.1007/s40744-018-0132-4
13. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: A proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
14. Zardin-Moraes M, da Silva ALFA, Saldanha C, Kohem CL, Coates LC, Henrique LR, et al. Prevalence of psoriatic arthritis patients achieving minimal disease activity in real-world studies and randomized clinical trials: Systematic review with metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020;47(6):839-846. doi: 10.3899/jrheum.190677
15. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Седунова МВ, Приставский ИН, и др. Достижение минимальной активности болезни при псориазическом артрите в зависимости от времени назначения синтетических базисных противовоспалительных препаратов, сравнительный анализ эффективности пероральной и подкожной форм метотрексата. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориазическим артритом. *Современная ревматология*. 2021;15(1):27-31. [Korotaeva TV, Loginova EY, Gubar EE, Korsakova YL, Sedunova MV, Pristavsky IN, et al. Achievement of minimal disease activity in psoriatic arthritis according to the time of administration of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, a comparative analysis of the efficacy of oral and subcutaneous methotrexate. Data from the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):27-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-27-31
16. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ. Прогностические факторы, ассоциирующиеся с достижением минимальной активности болезни у больных ранним псориазическим артритом после 12 месяцев терапии с применением стратегии «лечение до достижения цели». *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):618-623. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Glukhova SI. Prognostic factors associated with achieving minimal disease activity in early psoriatic arthritis patients treated according to “treat-to-target” strategy within 12 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):618-623 (In Russ.)] doi: 10.14736/1995-4484-2022-618-623
17. Tahir H, Grewal S. Current unmet needs and emerging novel pharmacotherapies in psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(4):417-420. doi: 10.1080/14656566.2021.2006184
18. Gialouri CG, Evangelatos G, Zhao SS, Kouna K, Karamanakos A, Iliopoulos A, et al. Depression and anxiety in a real-world psoriatic arthritis longitudinal study: Should we focus more on patients' perception? *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(1):159-165. doi: 10.55563/clinexprheumatol/8qx080
19. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Vande Casteele N, Zarrinpar A, Prokop LJ, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123
20. Stober C, Ye W, Guruparan T, Htut E, Clunie G, Jadon D. Prevalence and predictors of tumour necrosis factor inhibitor persistence in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):158-163. doi: 10.1093/rheumatology/kex387
21. Fagni F, Motta F, Schett G, Selmi C. Difficult-to-treat psoriatic arthritis: A conceptual approach. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(5):670-674. doi: 10.1002/art.42780
22. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Насонов ЕЛ. Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориазический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориазическим артритом. *Современная ревматология*. 2024;18(5):16-21. [Loginova EY, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YL, Nasonov EL. Difficult-to-treat psoriatic arthritis. Data from the All-Russian registry of patients with psoriatic arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):16-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-16-21
23. Vallejo-Yagüe E, Burkard T, Micheroli R, Burden AM. Minimal disease activity and remission in patients with psoriatic arthritis with elevated body mass index: An observational cohort study in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *BMJ Open*. 2022;12(9):e061474. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061474
24. Smolen JS, Siebert S, Korotaeva TV, Selmi C, Bergmans P, Gremese E, et al. Effectiveness of IL-12/23 inhibition (ustekinumab) versus tumour necrosis factor inhibition in psoriatic arthritis: Observational PsABio study results. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1419-1428. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220263
25. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, Hedberg M, Jacobsson L, Forsblad-d'Elia H, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: An interventional study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):17. doi: 10.1186/s13075-019-1810-5
26. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y
27. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21998279. doi: 10.1177/1759720X21998279

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

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

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

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

Петров А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

Патрикеева И.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>

Умнова И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-8954>

Сороцкая В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>

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

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

# Бессимптомная гиперурикемия и подагра: различия метаболических нарушений и спектра сопутствующих заболеваний (данные пилотного исследования «случай-контроль»)

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:** Панина Елена Владимировна,  
buiipvybho@gmail.com  
**Contacts:** Elena Panina,  
buiipvybho@gmail.com

**Поступила** 16.02.2024  
**Принята** 29.04.2025

**М.С. Елисеев, Е.В. Панина, О.В. Желябина**

Бессимптомная гиперурикемия (БГУ) и подагра характеризуются наличием повышенного уровня мочевой кислоты (МК). Есть ли различия между данными состояниями, помимо острых приступов артрита, характерных только для подагры, не известно.

**Цель** исследования – выявление различий в частоте сопутствующих заболеваний, обменных нарушений и пищевых привычках у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией.

**Материал и методы.** В одномоментное обсервационное исследование «случай-контроль» включено 202 человека: по 101 пациенту с БГУ и подагрой, сопоставимых по возрасту и полу. Обследование включало сбор анамнеза и данных медицинской документации о наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД2), нефролитиаза; осмотр и измерение антропометрических данных. Фиксировался прием лекарственных препаратов. Проведено анкетирование для оценки частоты потребления мяса, морепродуктов и алкоголя. В крови определяли уровни глюкозы, МК, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, холестерина, С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов по Вестергрену. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проведен по формуле СКД-ЕРІ. Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов для определения признаков синовита и депонирования кристаллов моноурата натрия (МУН).

**Результат.** У пациентов с подагрой чаще, чем при БГУ, выявлялись артериальная гипертензия (АГ) – у 86 (85,1%) и 53 (52,4%) пациентов соответственно ( $p < 0,05$ ) и СД2 – у 12 (11,9%) и 4 (4,0%) пациентов соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе подагры было больше пациентов, принимающих алкоголь  $\geq 1$  раза в неделю ( $p = 0,02$ ), тогда как частота потребления мяса и морепродуктов существенно не различалась. Среди больных подагрой было больше пациентов с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В группе подагры отмечалась статистически значимая прямая корреляция уровня МК с концентрацией АЛТ, креатинина, СРБ и обратная – между содержанием МК сыворотки и СКФ. При подагре УЗИ коленных суставов показало статистически значимо более частое, чем при БГУ, депонирование кристаллов МУН (у 46 (45,5%) и 17 (16,8%) пациентов соответственно;  $p < 0,05$ ) и наличие синовита (у 37 (36,6%) и 14 (13,8%) пациентов соответственно;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Несмотря на кажущуюся общность подагры и БГУ, они имеют ряд различий. При подагре чаще выявляются АГ и СД2. Также у пациентов с подагрой отмечается статистически значимая прямая корреляция уровня МК с концентрацией АЛТ, креатинина и СРБ, в то время как СКФ обратно коррелировала с уровнем сывороточной МК. Среди пациентов с БГУ подобные корреляционные связи не обнаружены. Также при подагре статистически значимо более часто выявлялось депонирование кристаллов МУН. Употребление мясной и рыбной продукции не различалось в обеих группах.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, подагра, артрит

**Для цитирования:** Елисеев МС, Панина ЕВ, Желябина ОВ. Бессимптомная гиперурикемия и подагра: различия метаболических нарушений и спектра сопутствующих заболеваний (данные пилотного исследования «случай-контроль»). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):279–285.

## ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA AND GOUT: ARE THERE ANY DIFFERENCES (DATA FROM A PILOT CASE-CONTROL STUDY)

Maxim S. Eliseev, Elena V. Panina, Olga V. Zheliabina

Asymptomatic hyperuricemia (AH) and gout are characterized by the presence of elevated uric acid (UA) levels. It is not known whether there are differences between these conditions, beyond the acute attacks of arthritis unique to gout.

**The aim** – to identify differences in the frequency of concomitant diseases, metabolic disorders and dietary habits in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia.

**Material and methods.** A single-stage observational case-control study included 202 people: 101 patients each with AH and gout, matched by age and gender. The examination included collection of anamnesis and medical documentation data on the presence of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus (T2DM), nephrolithiasis; inspection and measurement of anthropometric data. The intake of medications was recorded. A survey was conducted regarding the frequency of consumption of meat, seafood and alcohol. Blood levels of glucose, sUA, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), creatinine, cholesterol, C-reactive protein (CRP), and ESR according to Westergren were determined. GFR was calculated using the CKD-EPI formula. All patients underwent ultrasound examination of the knee joints to determine signs of synovitis and deposition of monosodium urate (MSU) crystals.

**Result.** In patients with gout, arterial hypertension (86 (85.1%) vs 53 (52.4%) patients, respectively;  $p < 0.05$ ), T2DM (12 (11.9%) vs 4 (4.0%) patients, respectively;  $p < 0.05$ ) were detected more often than in patients with AH. In the gout

group, there were more patients consuming alcohol  $\geq 1$  time per week ( $p=0.02$ ), while there were no differences in the frequency of consumption of meat and seafood. Among patients with gout, there were more participants with  $GFR < 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. In patients with gout, there was a significant direct correlation between the levels of UA and ALT, creatinine, CRP, and an inverse correlation between serum UA and GFR. Ultrasound of the knee joints showed a significantly more frequent deposition of MSU crystals (46 (45.5%) vs 17 (16.8%) patients, respectively;  $p < 0.05$ ) and the presence of synovitis (37 (36.6%) vs 14 (13.8%) patients, respectively;  $p < 0.05$ ) in the gout group.

**Conclusions.** Despite the apparent commonality of gout and AH, they have a number of differences. In gout, arterial hypertension and T2DM are more often detected. Also, in patients with gout, there is a significant direct correlation between the levels of sUA and ALT, creatinine, CRP, while GFR is inversely correlated with the level of serum sUA. Among patients with AH, such correlations were not found. Gout also predicts a statistically more frequent detection of MSU crystal deposits (45.5% vs 31.1% of patients). The intake of meat and fish products did not differ in both groups.

**Key words:** hyperuricemia, gout, arthritis

**For citation:** Eliseev MS, Panina EV, Zheliabina OV. Asymptomatic hyperuricemia and gout: Are there any differences (data from a pilot case-control study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):279–285 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-279-285

## Введение

Подагра – хроническое аутовоспалительное заболевание, характеризующееся рецидивирующими приступами артрита, связанными с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН). Хотя подагра может развиваться только у лиц с гиперурикемией (ГУ), это происходит лишь у незначительной части из них [1]. До сих пор не ясны ни причины, лежащие в основе трансформации бессимптомной ГУ (БГУ) в подагру, ни факторы, препятствующие этому.

Одна из гипотез предполагает последовательное прогрессирование БГУ исходно без наличия кристаллов в такую уже с выявляемыми кристаллами МУН, затем в подагру с рецидивирующими приступами артрита и, наконец, в хроническую тофусную подагру [2], однако проспективных исследований, ее подтверждающих, не было, а факторы, определяющие указанное прогрессирование от ГУ до тяжелых форм подагрического артрита, также почти не изучены. Очевидно, однако, что на каждом «этапе» эти факторы могут быть различны. Так, показательные результаты сравнительного метаболомного анализа пациентов с подагрой, с БГУ и здоровых лиц, который продемонстрировал различия между всеми тремя группами, включая подагру и БГУ, подтверждая наличие у них особенностей метаболизма [3].

И подагре, и БГУ часто сопутствуют нарушения углеводного и липидного обменов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни почек, жировая дистрофия печени [4, 5]. Считается, что ГУ играет ведущую роль в генезе развития указанных сопутствующих ей патологий и оказывает негативное влияние на смертность – как общую, так и связанную с ССЗ [6]. Однако при подагре оба показателя смертности превышают значения соответствующих параметров при БГУ [7], вероятность наличия нарушений липидного обмена при подагре также выше [8], а максимальный риск рецидивов приступов артрита выявлен у пациентов с фенотипом подагры, характеризующимся самой большой частотой ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) и онкопатологии [9].

Таким образом, не ясно, можно ли говорить о тождественном воздействии ГУ на организм в целом при наличии и отсутствии подагры.

**Целью** данного исследования является сравнительное изучение частоты сопутствующих заболеваний, обменных нарушений и пищевых привычек у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией.

## Материал и методы

В одномоментное обсервационное исследование «случай-контроль» было включено 202 пациента (101 пациент

с ГУ и 101 пациент с подагрой), сопоставимых по возрасту и полу.

**Критерии включения:**

- сывороточный уровень мочевой кислоты (МК)  $> 360$  мкмоль/л на момент включения в исследование или диагноз подагры, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г.;

- возраст старше 18 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

- наличие иных, помимо подагры, воспалительных ревматических заболеваний;
- наличие онкологических заболеваний;
- беременность и/или лактация.

Пациентам, не соответствовавшим критериям подагры ACR/EULAR, при наличии сывороточного уровня МК  $> 360$  мкмоль/л выставлялся диагноз БГУ.

Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза и данных медицинской документации о наличии сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии (АГ), перенесенных инфарктах и инсультах, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета 2-го типа (СД2), нефролитиаза); осмотр и измерение антропометрических данных (рост, масса тела); вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле. Фиксировался прием лекарственных средств: ингибиторов ксантиноксидазы, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина, глюкокортикоидов (ГК), диуретиков, антигипертензивных и сахароснижающих препаратов. Проводилось анкетирование для определения частоты потребления мяса и мясных продуктов ( $\geq 1$  раза в день или  $< 1$  раза в день), рыбы и морепродуктов ( $\geq 1$  раза в день или  $< 1$  раза в день) и алкоголя ( $\geq 1$  раза в неделю или  $< 1$  раза в неделю).

Лабораторное обследование включало определение после 12-часового периода голодания уровней глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), МК, креатинина, холестерина (ХС), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрону, С-реактивного белка (СРБ). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был проведен по формуле СКД-EPI.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов для определения

признаков синовита и депонирования кристаллов МУН, включая симптом двойного контура, вид метели, тофусы, на аппарате Voluson-I (Германия).

### Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Statistica 13.5.0.17 (TIBCO Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины ( $n$ , %), для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независи-

мых групп по количественным признакам применяли критерий Манна — Уитни, при сравнении по качественным признакам — критерий  $\chi^2$ . Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Общая характеристика включенных в исследование пациентов, а также сравнительная характеристика пациентов с подагрой и БГУ представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

| Характеристика   | Пациенты с БГУ ( $n=101$ ) | Пациенты с подагрой ( $n=101$ ) | $p$         |
|--|----------------------------|---------------------------------|-------------|
| <b>Антропометрия</b>                                   |                            |                                 |             |
| Возраст (лет), $M \pm SD$                              | 47,2 $\pm$ 14,1            | 49,1 $\pm$ 13,3                 | 0,9         |
| Мужчины, $n$ (%)                                       | 82 (81,2)                  | 82 (81,2)                       | 1,0         |
| Рост (м), $M \pm SD$                                   | 1,76 $\pm$ 0,1             | 1,76 $\pm$ 0,1                  | 1,0         |
| Вес (кг), $M \pm SD$                                   | 92,5 $\pm$ 18,7            | 93,0 $\pm$ 18,0                 | 0,83        |
| ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), $M \pm SD$             | 29,6 $\pm$ 5,6             | 29,9 $\pm$ 5,1                  | 0,92        |
| <b>Особенности питания и курение</b>                   |                            |                                 |             |
| Курение, $n$ (%)                                       | 21 (20,7)                  | 35 (34,6)                       | <b>0,03</b> |
| Потребление мяса $\geq 1$ раза в день, $n$ (%)         | 28 (27,7%)                 | 27 (26,7%)                      | 0,87        |
| Потребление рыбы $\geq 1$ раза в день, $n$ (%)         | 11 (10,8%)                 | 5 (4,9%)                        | 0,12        |
| Прием алкоголя $\geq 1$ раза в неделю, $n$ (%)         | 31 (30,7%)                 | 55 (54,5%)                      | <b>0,02</b> |
| <b>Заболевания</b>                                     |                            |                                 |             |
| Длительность подагры (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили] | –                          | 5,7 [2,8; 10,5]                 | –           |
| Наличие тофусов, $n$ (%)                               | –                          | 31 (30,7)                       | –           |
| Длительность ГУ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]      | 3,5 [1,5; 11,2]            | –                               | –           |
| АГ, $n$ (%)  | 53 (52,4)                  | 86 (85,1)                       | <b>0,03</b> |
| ИБС, $n$ (%)   | 2 (2,0)                    | 5 (5,0)                         | 0,24        |
| ОИМ, $n$ (%)   | 2 (2,0)                    | 3 (3,0)                         | 0,65        |
| ОНМК, $n$ (%)  | 0 (0,0)                    | 2 (2,0)                         | 0,16        |
| СД2, $n$ (%)   | 4 (4,0)                    | 12 (11,9)                       | <b>0,04</b> |
| Нефролитиаз, $n$ (%)                                   | 3 (3,0)                    | 6 (5,9)                         | 0,37        |
| <b>Проводимая терапия, <math>n</math> (%)</b>          |                            |                                 |             |
| Диуретики  | 5 (5,0)                    | 10 (9,9)                        | 0,18        |
| НПВП   | 70 (69,3)                  | 78 (77,2)                       | 0,20        |
| Аллопуринол  | 4 (4,0)                    | 42 (41,5)                       | <b>0,01</b> |
| Фебуксостат  | –                          | 13 (12,8)                       | –           |
| Сахароснижающие препараты                              | 2 (1,9)                    | 4 (3,9)                         | 0,41        |
| Антигипертензивные препараты                           | 28 (27,7)                  | 30 (29,7)                       | 0,76        |
| <b>Лабораторные данные</b>                             |                            |                                 |             |
| Глюкоза (ммоль/л), $M \pm SD$                          | 5,5 $\pm$ 1,33             | 5,6 $\pm$ 0,81                  | 0,35        |
| АЛТ (Ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 23,8 [15,4; 29,4]          | 32,2 [19,3; 33,3]               | 0,17        |
| АСТ (Ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 25,6 [17,0; 27,3]          | 31,6 [18,0; 35,8]               | 0,40        |
| ГГТ (Ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 33,2 [16,6; 37,0]          | 69,6 [29,0; 55,8]               | <b>0,04</b> |
| ЩФ (Ед/л), $M \pm SD$                                  | 90,9 $\pm$ 28,4            | 95,7 $\pm$ 35,7                 | 0,61        |
| ХС (ммоль/л), $M \pm SD$                               | 5,3 $\pm$ 1,1              | 5,4 $\pm$ 0,9                   | 0,48        |
| МК (мкмоль/л), $M \pm SD$                              | 448,4 $\pm$ 64,8           | 518,1 $\pm$ 107,0               | <b>0,03</b> |
| Креатинин (мкмоль/л), $M \pm SD$                       | 89,7 $\pm$ 25,6            | 100,5 $\pm$ 25,9                | <b>0,03</b> |
| СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 21,4 $\pm$ 2,6             | 22,1 $\pm$ 19,2                 | 0,75        |
| СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 9,1 [1,7; 9,9]             | 14,6 [2,8; 20,0]                | <b>0,03</b> |

| Характеристика                            | Пациенты с БГУ (n=101) | Пациенты с подагрой (n=101) | p           |
|---|------------------------|-----------------------------|-------------|
| <b>Лабораторные данные</b>                |                        |                             |             |
| СРБ>5 мг/л, n (%)                         | 27 (26,7)              | 39 (38,6)                   | 0,07        |
| СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ), M±SD    | 82,9±21,3              | 76,6±21,5                   | 0,20        |
| СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%) | 8 (7,9)                | 16 (15,8)                   | 0,08        |
| <b>Данные УЗИ</b>                         |                        |                             |             |
| Депозиты МУН в коленных суставах, n (%)   | 17 (16,8)              | 46 (45,5)                   | <b>0,01</b> |
| Синовит, n (%)                            | 14 (13,8)              | 37 (36,6)                   | <b>0,01</b> |

**Примечание:** БГУ – бессимптомная гиперурикемия; ИМТ – индекс массы тела; ГУ – гиперурикемия; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ХС – холестерин; МК – мочевая кислота; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; УЗИ – ультразвуковое исследование; МУН – моноурат натрия; полужирным выделены статистически значимые различия

**Таблица 2.** Корреляция уровня мочевой кислоты с демографическими и биохимическими показателями

| Характеристика | Все пациенты (n=202) |                  | Пациенты с БГУ (n=101) |       | Пациенты с подагрой (n=101) |                  |
|----------------|----------------------|------------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------------|
|                | r                    | p                | r                      | p     | r                           | p                |
| Возраст        | -0,072               | 0,534            | -0,065                 | 0,394 | -0,063                      | 0,860            |
| ИМТ            | 0,094                | 0,282            | 0,088                  | 0,213 | 0,094                       | 0,62             |
| Глюкоза        | 0,129                | 0,533            | 0,171                  | 0,458 | 0,044                       | 0,927            |
| АЛТ            | <b>0,248</b>         | <b>&lt;0,050</b> | 0,158                  | 0,059 | <b>0,242</b>                | <b>&lt;0,050</b> |
| АСТ            | <b>0,217</b>         | <b>&lt;0,050</b> | 0,162                  | 0,102 | 0,203                       | 0,592            |
| ГГТ            | 0,194                | 0,168            | -0,073                 | 0,760 | 0,125                       | 0,545            |
| ЩФ             | 0,144                | 0,059            | 0,060                  | 0,942 | 0,276                       | 0,058            |
| Креатинин      | <b>0,264</b>         | <b>&lt;0,050</b> | 0,095                  | 0,426 | <b>0,293</b>                | <b>&lt;0,050</b> |
| СОЭ            | 0,143                | 0,151            | 0,175                  | 0,352 | 0,112                       | 0,219            |
| СРБ            | 0,216                | 0,694            | 0,045                  | 0,471 | <b>0,266</b>                | <b>&lt;0,050</b> |
| СКФ            | <b>-0,154</b>        | <b>&lt;0,050</b> | 0,039                  | 0,951 | <b>-0,249</b>               | <b>&lt;0,050</b> |

**Примечание:** БГУ – бессимптомная гиперурикемия; ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; полужирным выделены статистически значимые различия

Как видно из представленных данных, ни ИМТ, ни частота ожирения в сравниваемых группах не различались. Пациенты с подагрой курили в 1,7 раза чаще (p=0,03), среди них была больше доля тех, кто часто (≥1 р/нед.) принимал алкоголь (p=0,02), тогда как частота потребления мяса и морепродуктов существенно не различалась. У пациентов с подагрой чаще, чем при БГУ, встречались СД2 и АГ, было больше лиц с СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а уровень ГГТ, СРБ, креатинина и МК был статистически значимо выше (p<0,05).

Ожидаемо различалась частота приема уратснижающих препаратов в группах БГУ и подагры (p<0,01). Отсутствие различий в сравниваемых группах по возрасту и полу было предопределено дизайном исследования.

УЗИ коленных суставов выявило статистически значимое различие частоты признаков депонирования кристаллов МУН и синовита: пациенты с БГУ чаще имели интактные суставы.

Корреляция уровня МК с демографическими и биохимическими показателями представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы, у пациентов с подагрой отмечалась статистически значимая прямая корреляция уровня МК с содержанием АЛТ, креатинина и СРБ, в то время как СКФ обратно коррелировала с концентрацией сывороточной МК. Обращает на себя внимание, что у пациентов с БГУ уровень МК не коррелировал ни с одним из рассматриваемых параметров.

### Обсуждение

Данная работа – часть крупного проспективного исследования, направленного на выявление факторов, связанных с трансформацией БГУ в подагру. Задачи этого пилотного фрагмента – рассмотрение вопроса, эквивалентны ли БГУ и подагра как минимум в отношении сопутствующих им ССЗ и других коморбидных заболеваний, а также поиск ассоциирующихся с подагрой простых маркеров, которые могут быть в дальнейшем рассмотрены и изучены как возможные ее предикторы. При формировании выборки мы полностью нивелировали различия по возрасту и половой принадлежности в сравниваемых группах, что минимизирует возможность получения искаженных результатов. Однако данные о длительности БГУ и подагры получены путем анкетирования, что следует отнести к недостаткам работы.

Основным критерием, который позволяет нам разделять подагру и БГУ, является связанный с депонированием в суставах кристаллов МУН острый приступ артрита, который обязателен для подагры и не встречается при БГУ [10]. Очевидно, что этот признак, определяющий деление пациентов с ГУ на две отдельные нозологии, кодирующиеся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в разных разделах (подагра (M10) относится к болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани;

БГУ, ГУ без признаков артрита и подагрических узлов (Е79) — к нарушениям обмена веществ), вряд ли может быть единственной отличительной чертой подагры, особенно если рассматривать ее как «исход» БГУ. До сих пор не установлено, почему у большей части лиц с ГУ подагра никогда не разовьется, причем даже в случае максимально высоких уровней МК [1]. При этом подагра клинически гетерогенна и, помимо сывороточного уровня МК в крови, с развитием тяжелой тофусной подагры связаны и другие показатели (например, снижение СКФ, высокий уровень ГГТ и отношение ГГТ/АЛТ) [11]. Подагра и БГУ гетерогенны и этиологически, в их возникновении участвует множество факторов как внешней среды, так и генетических [12, 13], но не ясно, какие метаболические маркеры могут быть связаны с подагрой, а какие — с БГУ. Вполне возможно, что трансформация БГУ в подагру детерминирована и опосредована исключительно генетическими причинами [14], но объяснить высокую частоту ССЗ при подагре генетическими факторами, с ней связанными, пока невозможно [15]. Можно также предположить, что так как для развития острого воспаления при подагре одной МК недостаточно и необходимо участие других молекул, например свободных жирных кислот [16], связи между метаболическими нарушениями простираются шире и не ограничиваются «помощью» отдельных веществ в развитии острого артрита.

Вполне ожидаемо, что распространенность ССЗ и других коморбидных заболеваний при подагре и БГУ в нашем исследовании оказалась высокой. Различия между ними характеризовались большей частотой СД2 и хронической болезни почек (ХБП)  $\geq 3$ -й стадии (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и АГ у пациентов с подагрой, тогда как частота других ССЗ в группах не различалась. Это подтверждает мнение, что, так как риск общей и сердечно-сосудистой смертности у таких пациентов выше популяционного, и при подагре, и при БГУ требуется систематическое обследование для выявления ССЗ и факторов риска их развития [17, 18].

Большой уровень креатинина крови и большая доля пациентов с ХБП 3–5-й стадии среди больных подагрой может быть отражением подагрической нефропатии, связанной с формированием в паренхиме почек кристаллов МУН. Так, в опыте на мышцах функциональное состояние почек и их характеристика после эвтаназии у животных с БГУ не отличались от таковых у здоровых, тогда как у мышей со сформированной хронической кристаллической нефропатией (ГУ + гранулемы кристаллов МУН в почках) функция почек снижалась, морфологические изменения в них проявлялись наличием канальцевой обструкции, М1-подобного макрофагально-связанного интестинального воспаления и фиброза [17].

Также МК может проявлять диабетогенные свойства: потенцировать окислительный стресс и стимулировать экспрессию гена индуцибельной синтетазы оксида азота, что неизбежно ведет к повреждению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, возникновению инсулинорезистентности и, как следствие, к СД2 [19]. В то же время общие факторы риска, например метаболический синдром (МС), АГ и ожирение, способствуют сосуществованию СД2 и подагры, а наличие хронического микрокристаллического воспаления делает эту связь еще более прочной [20], что нашло отражение в результатах нашего исследования. Если же рассматривать ГУ именно как один из причинных факторов развития МС и обменных нарушений в рамках синдрома, то, возможно, длительность ГУ и более ранний

ее «старт», а также наличие воспаления, связанного с отложением кристаллов при подагре, может быть одной из причин выявленных нами различий. Так, по нашим данным, вероятность выявления признаков депозитов кристаллов МУН в коленных суставах и синовита при подагре была выше, чем при БГУ. ГУ обычно предшествует МС, а не наоборот [21]. До дебюта подагры МС при БГУ выявляется примерно в 10%, через 13 лет — уже в 40% случаев [22]. И, наконец, хотя индекс коморбидности Чарлсона выше популяционного к моменту дебюта подагры, от момента первого приступа подагрического артрита до появления новой коморбидности проходит в 2,5 раза меньше времени, чем в том же популяционном контроле, и различия по частоте коморбидных заболеваний относительно дебюта подагры только увеличиваются [23].

В целом статистически значимо более высокий уровень СРБ у пациентов с подагрой может быть обусловлен, с одной стороны, хроническим вялотекущим микрокристаллическим воспалением, в основе которого лежит провоспалительная активность кристаллов МУН [24], а с другой — наличием МС. Так, S.K. Sah и соавт. [25] выявили закономерность: пациенты с большим количеством компонентов МС демонстрировали более высокий уровень СРБ, особенно при наличии ГУ. Наконец, собственно хроническое воспаление, которое развивается, как нами было продемонстрировано, и при БГУ и при подагре, — доказанная, а возможно, и основная причина развития атеросклероза [26]. При этом резонно предположить, что чем больше выраженность воспаления, тем больший вклад в процесс атерогенеза оно вносит, и больший, чем при БГУ, уровень СРБ у пациентов с подагрой может быть основой различий и по частоте ССЗ между ними [7].

Это подтверждается результатом корреляционного анализа, показавшего, что концентрация СРБ, АЛТ, креатинина и СКФ коррелировали с уровнем МК при подагре, но не при БГУ. Аналогичный результат был получен J. Liang и соавт. [8]: если при подагре с уровнем МК сыворотки крови положительно коррелировали показатели, отражающие функцию почек, сывороточный уровень СРБ и АЛТ, то при БГУ подобная корреляция не обнаружена.

Сравнительный анализ особенностей питания, напротив, демонстрирует сопоставимую частоту употребления мясной и рыбной продукции в обеих группах, а у пациентов с подагрой — статистически значимо более частое употребление алкоголя. Значимость последнего в развитии приступа подагры была доказана еще в 1980-х гг. G.P. Rodnan [27], а также более поздним исследованием H.K. Choi и соавт. [28]: установлена не зависящая от других факторов ассоциация между приемом алкоголя и риском возникновения подагры, причем увеличение объема употребляемого алкоголя прямо пропорционально риску подагрической атаки. Возможно, помимо не рассматриваемых нами в рамках данного фрагмента работы генетических факторов, большая частота потребления алкоголя — одна из причин и большего уровня МК у пациентов с подагрой.

## Заключение

Очевидным образом, как ГУ, основополагающий компонент подагры, так и БГУ являются патологическими состояниями, способствующими развитию различных сопутствующих отклонений, вероятно, посредством реализации

провоспалительного потенциала МК. Стоит отметить, что БГУ в силу ряда причин, требующих тщательного изучения, прогностически более благоприятна по сравнению с симптоматической подагрой. Но несмотря на это, БГУ стоит рассматривать как инициальную стадию подагры, то есть состояние, которое потенциально ведет к формированию типичного «подагрического» симптомокомплекса.

Статья подготовлена в рамках фундаментального научного исследования по теме «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с со-

стоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой ткани» (№ 125020501433-4).

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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**

- Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288
- Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*. 2015;32(1):31-41. doi: 10.1007/s12325-014-0175-z
- Liu S, Liu Y, Wu X, Liu Z. Metabolomic analysis for asymptomatic hyperuricemia and gout based on a combination of dried blood spot sampling and mass spectrometry technology. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):769. doi: 10.1186/s13018-023-04240-3
- Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153-159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova YuV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-159 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
- Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром при подагре. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008;6:29-32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome in gout. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008;6:26-32 (In Russ.)].
- Del Pinto R, Viazzi F, Pontremoli R, Ferri C, Carubbi F, Russo E. The URRAH study. *Panminerva Med*. 2021;63(4):416-423. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04357-3
- Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, et al. Gout: An independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):141-146. doi: 10.1093/rheumatology/kep364
- Liang J, Jiang Y, Huang Y, Song W, Li X, Huang Y, et al. The comparison of dyslipidemia and serum uric acid in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):31. doi: 10.1186/s12944-020-1197-y
- Liu S, Sun H, Yang S, Liang N, Gao Y, Qu S, et al. Clustering of gout-related comorbidities and their relationship with gout flares: A data-driven cluster analysis of eight comorbidities. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(5):1119-1128. doi: 10.1007/s40618-023-02224-y
- Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Abhishek A, So AK, Vargas-Santos AB, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1592-1600. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215933
- Liu W, Song H, Man S, Li H, Gao S. Simple metabolic markers associated with tophaceous gout. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):5047-5053. doi: 10.1007/s10067-021-05861-x
- Nian YL, You CG. Susceptibility genes of hyperuricemia and gout. *Hereditas*. 2022;159(1):30. doi: 10.1186/s41065-022-00243-y
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM; American College of Physicians; American Physiological Society. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):499-516. doi: 10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009
- Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):98. doi: 10.1186/s13075-015-0609-2
- Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, Smith AV, Glazer NL, Chen MH, et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(6):523-530. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.934455
- Pei L, Xie L, Wu J, Zhang H, Zhang X. Study on the relationship between FFA and gout flare. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1251-1255. doi: 10.1007/s10067-019-04903-9
- Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):200-201. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27
- Maloberti A, Mengozzi A, Russo E, Cicero AFG, Angeli F, Agabiti Rosei E, et al.; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). The results of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) project: A focus on hyperuricemia in relation to cardiovascular and kidney disease and its role in metabolic dysregulation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(5):411-425. doi: 10.1007/s40292-023-00602-4
- Ghasemi A. Uric acid-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):24. doi: 10.1186/s12902-021-00698-6
- Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):374-380. [Zheliabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):374-380 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-374-380
- Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, Rosticci M, D'Addato S, et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11529. doi: 10.1038/s41598-018-29955-w
- Hernández-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, Rojas-Serrano J, Escudero A, Perez LL, et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(2):65-67. doi: 10.1097/RHU.0b013e31819c0dda
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: Case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):210-217. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206410
- Черемужкина ЕВ, Елисеев МС. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):348-

357. [Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: Effects on bone and articular cartilage (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):348-357 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12894
25. Sah SK, Khatiwada S, Pandey S, Kc R, Das BK, Baral N, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus*. 2016;5:269. doi: 10.1186/s40064-016-1933-y
26. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113-131. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa099
27. Rodnan GP. The pathogenesis of aldermanic gout: Procatarctic role of fluctuations in serum urate concentration in gouty arthritis provoked by feast and alcohol. *Arthritis Rheum*. 1980;23(Suppl):737.
28. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: A prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5

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

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

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

# Оценка эффективности длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия) при болезни Шёгрена в условиях реальной клинической практики

Б.Д. Чальцев<sup>1</sup>, В.И. Васильев<sup>2</sup>, А.В. Торгашина<sup>1</sup>, Ю.И. Хван<sup>1</sup>, Е.Б. Родионова<sup>3</sup>,  
Е.И. Селифанова<sup>4</sup>, Т.Н. Сафонова<sup>2</sup>, Л.А. Семенова<sup>1</sup>, М.В. Бурцева<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ООО «Ревмоцентр» 107140, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4  
<sup>3</sup>ООО «Лечебный центр» 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Т. Фрунзе, 15/1  
<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Revmostr LLC 107140, Russian Federation, Moscow, Nizhnyaya Krasnoselskaya str., 4  
<sup>3</sup>Treatment Center LLC 119021, Russian Federation, Moscow, T. Frunze str., 15/1  
<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Цель исследования** — оценить эффективность длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба (РТМ) при болезни Шёгрена (БШ) в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 53 пациента с БШ, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций 2016 г., а также российским критериям 2001 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2017 по 2024 г. и получавших длительную терапию РТМ (российский биоаналог — Ацеллбия (АО «БИОКАД», п. Стрельна). В динамике оценивались клинические и лабораторные признаки активности болезни, результаты стоматологических и офтальмологических тестов, а также частота возникновения новых системных проявлений и лимфом.

**Результаты.** Медиана длительности терапии РТМ составила 27 [19; 55] мес., суммарной дозы препарата — 4 [3,5; 5,5] г. До назначения РТМ у 13 (25%) пациентов имелись рецидивирующие паротиты, которые на фоне терапии РТМ во всех случаях были купированы. Стойкое увеличение слюнных желез отмечалось у 10 (20,4%) пациентов, у 9 из них оно было купировано. Констатирован статистически значимый прирост количества слюны по данным стимулированной сиалометрии (с 1,5 [0,5; 3] до 2,4 [1,4; 3,5] мл;  $p=0,002$ ); нарастание количества слюны выявлено у 51% пациентов, стабилизация — у 28,6%, уменьшение — у 20,4%. При оценке динамики состояния слюнных желез по данным ультразвукового исследования размеры гипозоженных аваскулярных образований значимо уменьшились (с 1,8 [1,3; 2,3] до 1,3 [1,1; 1,5] мм;  $p<0,001$ ). По индексу ультразвуковой активности стабилизация отмечена у 67,4%, улучшение — у 27,9%, ухудшение — у 4,7% пациентов. При изучении сиалографической динамики размеры полостей, заполненных контрастным препаратом, статистически значимо уменьшились (с 1,5 [1,5; 2,5] до 1,0 [0; 1,5] мм;  $p<0,001$ ). При оценке сиалографических стадий стабилизация отмечена у 67,5%, улучшение — у 32,5% пациентов, ухудшения не было ни в одном случае. При исследовании состояния слезных желез констатировано статистически значимое нарастание лакримации по данным стимулированного теста Ширмера (с 6 [3,75; 12] до 8 [5; 15] мм;  $p=0,005$ ); прирост количества выделяемой слезы отмечен у 38% пациентов, стабилизация — у 40,6%, уменьшение — у 21,4%. Отмечалась тенденция к нарастанию времени разрыва слезной пленки, однако статистически не значимая (с 5 [3,75; 9,25] до 5,5 [4; 9] с;  $p=0,35$ ). Эпителиопатия роговицы на фоне терапии была купирована у 44% и сохранялась у 56% пациентов; ухудшение состояния роговицы в ходе лечения отмечалось у единичных больных, при этом случаев образования язвы или прободения роговицы не зарегистрировано. На фоне терапии констатировано статистически значимое снижение изначально повышенной скорости оседания эритроцитов, уровней гамма-глобулинов, IgG, IgA, IgM, ревматоидного фактора, нарастание концентрации C3-компонента комплемента, купирование моноклональной гаммапатии, в то время как динамика уровней C4-компонента комплемента и криоглобулинов была разнонаправленной. Медиана длительности деплеции В-лимфоцитов составила 5 [4; 6] мес., а поддерживать постоянную деплецию удавалось только у 59,6% пациентов. На фоне терапии индекс системной активности БШ (ESSDAI, EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) статистически значимо снизился (его медиана уменьшилась с 5 [2; 8] до 1 [0; 3];  $p<0,001$ ), а минимальное клинически значимое улучшение по данному индексу достигнуто у 66,6% пациентов. В ходе наблюдения у 1 пациентки развилось новое поражение кожи (по типу волчанки обморожения), других новых системных проявлений зарегистрировано не было, как и случаев развития лимфомы.

**Заключение.** По данным ретроспективного исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, длительная терапия отечественным биоаналогом РТМ в большинстве случаев (60–80%) приводила к стабилизации или улучшению различных проявлений БШ. РТМ может применяться в лечении не только системных, но и железистых проявлений БШ. При этом, учитывая отсутствие оптимального ответа на терапию РТМ в ряде случаев БШ, требуется изучение эффективности препаратов, вызывающих более глубокую деплецию В-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** болезнь Шёгрена, ритуксимаб, MALT-лимфома

**Для цитирования:** Чальцев БД, Васильев ВИ, Торгашина АВ, Хван ЮИ, Родионова ЕБ, Селифанова ЕИ, Сафонова ТН, Семенова ЛА, Бурцева МВ, Глухова СИ. Оценка эффективности длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия) при болезни Шёгрена в условиях реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):286–297.

## EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF LONG-TERM THERAPY WITH RUSSIAN RITUXIMAB BIOSIMILAR IN SJÖGREN'S DISEASE IN REAL CLINICAL PRACTICE

Bogdan D. Chaltsev<sup>1</sup>, Vladimir I. Vasilyev<sup>2</sup>, Anna V. Torgashina<sup>1</sup>, Yulia I. Khvan<sup>1</sup>, Ekaterina B. Rodionova<sup>3</sup>,  
Elena I. Selifanova<sup>4</sup>, Tatiana N. Safonova<sup>2</sup>, Lyudmila A. Semenova<sup>1</sup>, Marina V. Burtseva<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>

**The aim** — to evaluate the effectiveness of long-term therapy with Russian rituximab (RTX) biosimilar in Sjögren's disease (SjD) in real-life clinical practice.

Контакты: Чальцев  
Богдан Дмитриевич,  
bodya92@inbox.ru  
Contacts:  
Bogdan Chaltsev,  
bodya92@inbox.ru

Поступила 18.02.2025  
Принята 29.04.2025

**Materials and methods.** The retrospective study included 53 patients with SjD (Russian 2001 criteria and ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 criteria), observed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2017 to 2024 and receiving long-term RTX therapy (Russian biosimilar Acellbia®, BIOCAD). The signs of clinical and laboratory activity of the disease, stomatological and ophthalmological tests, as well as the incidence of new systemic manifestations and lymphomas were assessed dynamically.

**Results.** The median duration of RTX therapy was 27 [19; 55] months, and the median total dose was 4 [3.5; 5.5] g. Before the therapy, 13 (25%) patients had recurrent parotitis, which was relieved in all patients during the therapy. Persistent enlargement of the salivary glands was observed in 10 (20.4%) patients, in 9 of them it was relieved. A significant increase in stimulated saliva flow was found (from 1.5 [0.5; 3] to 2.4 [1.4; 3.5] ml;  $p=0.002$ ), an increase in salivation was found in 51% of patients, stabilization in 28.6%, and deterioration in 20.4%. When assessing the ultrasound dynamics of the salivary glands, the size of hypoechoic avascular lesions significantly decreased (from 1.8 [1.3; 2.3] to 1.3 [1.1; 1.5] mm;  $p<0.001$ ), and according to the ultrasound activity index, stabilization was noted in 67.4% of patients, improvement in 27.9%, and deterioration in 4.7% of patients. When assessing the dynamics of sialography, the size of cavities significantly decreased (from 1.5 [1.5; 2.5] to 1.0 [0; 1.5] mm;  $p<0.001$ ), and according to the assessment of sialographic stages, stabilization was noted in 67.5% of patients, improvement in 32.5% of patients, and deterioration was not noted in any patient. When assessing the lacrimal glands function, a significant increase in lacrimation was found according to the stimulated Schirmer's test (from 6 [3.75; 12] to 8 [5; 15] mm;  $p=0.005$ ); an increase in lacrimation was noted in 38% of patients, stabilization in 40.6%, and a decrease in 21.4%. When assessing the tear break-up time, a tendency towards its increase was noted, but statistically insignificant (from 5 [3.75; 9.25] to 5.5 [4; 9] sec;  $p=0.35$ ). Corneal epitheliopathy during the therapy was relieved in 44% and persisted in 56% of patients; worsening of corneal epitheliopathy during the treatment was observed in a few patients, while no cases of ulcer formation or perforation of the cornea were recorded. During the therapy, a significant decrease in the levels of erythrocyte sedimentation rate, gamma globulins, IgG, IgA, IgM, rheumatoid factor, an increase in the C3 complement level, and the elimination of monoclonal gammopathy were observed, while the dynamics of the C4 complement level and cryoglobulinemia were multidirectional. The median duration of B lymphocyte depletion was 5 [4; 6] months, constant depletion could be maintained only in 59.6% of patients. During the therapy, the SjD systemic activity index (ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) significantly decreased (from 5 [2; 8] to 1 [0; 3] points;  $p<0.001$ ), and minimal clinically important improvement of this index was achieved in 66.6% of patients. During the observation, one patient developed a new skin lesion (lupus chilblain); no other new systemic manifestations or lymphomas were registered.

**Conclusion.** According to our retrospective study conducted in real-life clinical practice, long-term therapy with Russian RTX biosimilar in most cases (60–80%) led to stabilization or improvement of SjD manifestations. RTX can be used to treat not only systemic but also glandular manifestations of the disease. Given the lack of an optimal response to RTX therapy in a number of SjD patients, it is necessary to study the effectiveness of drugs that lead to a deeper depletion of B lymphocytes.

**Key words:** Sjogren's disease, rituximab, MALT-lymphoma

**For citation:** Chaltsev BD, Vasilyev VI, Torgashina AV, Khvan YuI, Rodionova EB, Selifanova EI, Safonova TN, Semenova LA, Burtseva MV, Glukhova SI. Evaluation of effectiveness of long-term therapy with Russian rituximab biosimilar in Sjogren's disease in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):286–297 (In Russ.).  
doi: 10.47360/1995-4484-2025-286-297

## Введение

Болезнь Шёгрена (БШ) — это хронический системный иммуноопосредованный эпителиит [1]. В ходе заболевания особый субтип В-лимфоцитов инвазивно поражает эпителиальные клетки выводных протоков слюнных и слезных желез, что приводит к формированию типичного для БШ морфологического паттерна под названием «лимфоэпителиальное поражение» (ЛЭП), по мере прогрессирования которого неуклонно ухудшается функция слюнных и слезных желез [2]. Также нередко страдают эпителиоциты других органов (дыхательных и желчных путей, почечных канальцев, желудочно-кишечного тракта, потовых желез и др.), что при длительном течении болезни может привести к нарушению их функции. Наряду с поражением экзокринных желез, у части пациентов развиваются системные проявления, такие как артралгии/артрит, миалгии, синдром хронической усталости, а также поражение внутренних органов (васкулит, гломерулонефрит, поражение

центральной и периферической нервной системы, интерстициальные заболевания легких и др.) [3]. В 3–17% случаев БШ осложняется развитием лимфопролиферативных заболеваний [3–5].

С учетом современных представлений о патогенезе БШ, центральным звеном которого большинство исследователей считают взаимодействие эпителиальных клеток выводных протоков слюнных желез и В-лимфоцитов [6], а также обнадеживающих данных серий клинических наблюдений и первых клинических испытаний ритуксимаба (РТМ) при БШ [7, 8] наибольшие надежды в терапевтическом плане традиционно ассоциируются с применением препаратов, вызывающих деплецию В-лимфоцитов. Однако в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы TEARS [9] и TRACTISS [10], посвященных изучению эффективности РТМ при БШ, не достигнуты первичные конечные точки, отражающие эффективность терапии. Отрицательные результаты РКИ, несмотря на большое

количество вопросов к плану этих исследований [11], привели к тому, что в международных клинических рекомендациях [12, 13] РТМ рассматривается только в качестве терапии «спасения», а подходов к системной противовоспалительной терапии БШ не предлагается ввиду недостаточной доказательной базы. Эксперты сходятся во мнении об эффективности РТМ при многих системных проявлениях болезни, однако существующие подходы к терапии железистых проявлений по своей сути являются симптоматическими, что приводит к неуклонному прогрессированию БШ. Кроме того, за короткий период наблюдения в РКИ невозможно оценить влияние препарата на риск развития системных проявлений и лимфом, которые являются основными причинами смерти пациентов с БШ [3, 14]. Поэтому в настоящее время выбор оптимальной терапевтической тактики при БШ остается во многом нерешенной задачей.

**Цель** исследования — оценка эффективности длительной терапии отечественным биоаналогом ритуксимаба при болезни Шёгрена в условиях реальной клинической практики.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 53 пациента с БШ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2017 по 2024 г. и получавших терапию РТМ (российский биоаналог — Ацеллбия (АО «БИОКАД», п. Стрельна), в отношении которого ранее при ревматоидном артрите была продемонстрирована терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату [15]). Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. Диагноз БШ устанавливали на основании комплексного стоматологического, офтальмологического и иммунологического обследования; все пациенты соответствовали критериям БШ Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [16], а также российским критериям 2001 г. [3]. Лечение РТМ проводилось в режиме «off-label» (вне показаний) по решению врачебной комиссии; препарат вводили внутривенно капельно в дозе 2000 мг в первый месяц, затем по 500–1000 мг каждые 4–6 месяцев в зависимости от динамической оценки уровня В-лимфоцитов периферической крови (при восстановлении их циркуляции введение осуществлялось ранее, чем через 6 месяцев, при сохранении деплеции — каждые 6 месяцев). В качестве премедикации перед каждой инфузией РТМ использовали метилпреднизолон 500–250 мг внутривенно капельно, а также хлоропирамин 1 мл внутривенно. В ходе наблюдения не было получено новых сигналов по безопасности РТМ, однако главной задачей нашего ретроспективного исследования была оценка эффективности длительной терапии РТМ, ввиду чего были включены только пациенты, получавшие РТМ в течение 12 и более месяцев. Больные, у которых на ранних этапах развивалась непереносимость терапии, требующая ее отмены, или терапия была прекращена по немедицинским причинам, не включались в исследование. Легкие инфузионные реакции отмечались у 3 (5,6%) из включенных пациентов, гипогаммаглобулинемия легкой степени — у 6 (11,3%), у 1 из них она была ассоциирована с нарастанием частоты инфекций верхних дыхательных

путей и потребовала отмены препарата, в остальных случаях снижение уровня гамма-глобулинов не ассоциировалось с повышением частоты или тяжести инфекций.

Динамическое обследование осуществлялось как минимум через 1 год от начала лечения. Учитывая данные об эффективности РТМ при многих системных проявлениях [12–14], основной фокус настоящего анализа был направлен на оценку динамики преимущественно железистых проявлений. Оценивались клинические (выраженность субъективного ощущения сухости во рту и глазах, частота рецидивирующего и стойкого увеличения слюнных желез, а также частота и тяжесть системных проявлений болезни по индексу ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) [17] и лабораторные (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни гамма-глобулинов, IgG, IgM, IgA, ревматоидного фактора (РФ), криоглобулинов, моноклональной гаммапатии, С3- и С4-компонентов комплемента) признаки активности болезни; результаты стоматологических (стимулированная сиалометрия, контрастная сиалография, ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез, биопсия малых слюнных желез (МСЖ) и офтальмологических (стимулированный тест Ширмера, время разрыва слезной пленки, окраска эпителия роговицы и конъюнктивы витальными красителями) тестов; оценивалась частота возникновения новых случаев лимфом (пациенты с диагнозом лимфомы, установленным до лечения, исключались из анализа) и системных проявлений. Стимулированная сиалометрия проводилась стоматологом-экспертом по стандартной методике [18]. Динамика сиалографических изменений ретроспективно оценивалась двумя независимыми стоматологами-экспертами, определялись стадии поражения, согласно классификации Rubin и Holt, которая предполагает градации от I до IV стадии [19], оценивалась динамика размеров полостей в паренхиме слюнной железы. Оценка динамики поражения слюнных желез по данным УЗИ осуществлялась опытным врачом функциональной диагностики с использованием аппарата GE LOGIQ 9 (GE Healthcare, США) с установлением степени активности по индексу SGUS OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials Salivary Gland Ultrasonography Scoring System), который имеет градации от 0-й до 3-й степени [20], а также с определением размеров типичных для БШ гипозоногенных образований в паренхиме слюнных желез. Гистологическое исследование МСЖ проводилось экспертом-морфологом; при обнаружении очагов лимфоидной инфильтрации подсчитывалось количество лимфоидных элементов в очаге. Результат считался положительным при обнаружении в биоптате хотя бы одного фокуса инфильтрации, состоящего из 50 и более лимфоидных элементов [21]. Стимулированный тест Ширмера, время разрыва слезной пленки и окраска эпителия роговицы и конъюнктивы витальными красителями оценивались офтальмологом-экспертом по стандартным методикам [22].

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием приложения MS Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались медианой, 25-м и 75-м процентилями; качественные — абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения.

При сравнении полученных результатов использованы:  $\chi^2$ -критерий Пирсона, z-критерий для сравнений долей, парный t-критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрический тест Вилкоксона. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. В исследуемой группе закономерно преобладали женщины (50:3). У 44 (83%) пациентов имелась изолированная БШ, еще у 9 (17%) — ее сочетание с одним или несколькими другими системными аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный

артрит ( $n=5$ ), аутоиммунные заболевания печени ( $n=5$ ), системную склеродермию ( $n=3$ ). Медиана длительности терапии РТМ составила 27 [19; 55] месяцев, а медиана суммарной дозы препарата — 4 [3,5; 5,5] г. У двух третей пациентов в нашей группе РТМ был первым используемым системным противоревматическим препаратом; треть пациентов до РТМ получали другие системные противоревматические препараты. РТМ в режиме монотерапии получали 27 (51%) пациентов, 26 (49%) — в комбинации с другими противоревматическими препаратами: 21 — с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК) *per os*, в единичных случаях использовался также гидроксихлорохин и/или цитостатики. Шестерым пациентам перед началом терапии РТМ проводился плазмаферез в связи с выраженной гипергаммаглобулинемией.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с болезнью Шёгрена, включенных в исследование ( $n=53$ )

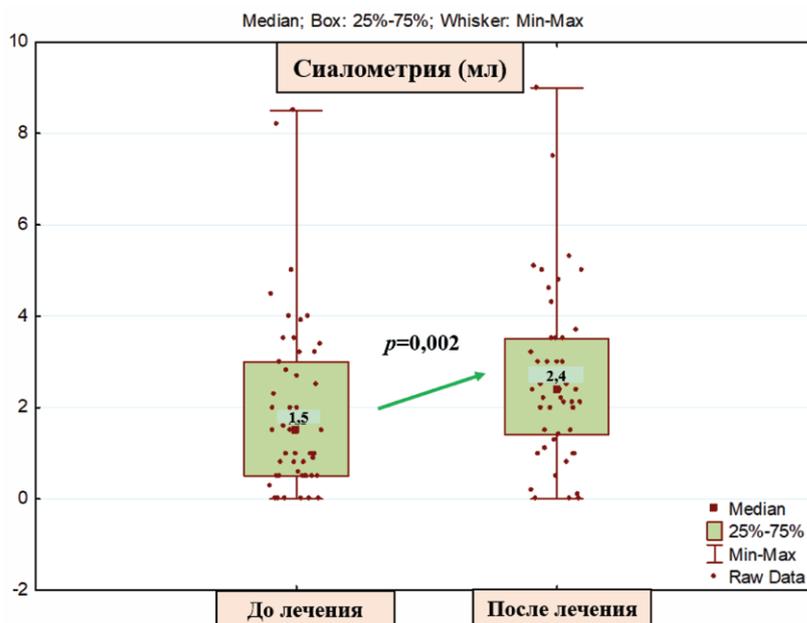
| Параметры  | Значение           |
|--|--------------------|
| Женщины:мужчины, $n$   | 50:3               |
| Возраст дебюта БШ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]  | 41 [30; 52]        |
| Возраст на момент постановки диагноза БШ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]                   | 45 [36; 56]        |
| Длительность наблюдения (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]                                   | 36 [24; 57]        |
| Длительность терапии РТМ (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]                                  | 27 [19; 55]        |
| Суммарная доза РТМ (г), Ме [25-й; 75-й перцентили]   | 4 [3,5; 5,5]       |
| Системная терапия до РТМ, $n$ (%)  | 17 (32)            |
| ГК   | 13                 |
| ГХХ  | 9                  |
| Сульфасалазин  | 2                  |
| ЛЕФ  | 3                  |
| МТ   | 3                  |
| ЦФ   | 1                  |
| Хлорбутин  | 1                  |
| Системная терапия совместно с РТМ, $n$ (%)   | 26 (49)            |
| ГК   | 21                 |
| ГХХ  | 5                  |
| ЛЕФ  | 2                  |
| ММФ  | 2                  |
| ПФ   | 6                  |
| АЗА  | 2                  |
| ЦФ   | 3                  |
| МТ   | 3                  |
| Стимулированная сиалометрия (мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 2,5 мл и более за 5 мин) | 1,5 [0,5; 3]       |
| Стимулированный тест Ширмера (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 10 мм и более за 5 мин) | 6 [3,75; 12]       |
| Время разрыва слезной пленки (с), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 10 с и более)            | 5 [1; 15]          |
| Рецидивирующие паротиты, $n$ (%)   | 13/52 (25)         |
| Сухость во рту, $n$ (%)  | 46 (86,8)          |
| Сухость в глазах, $n$ (%)  | 44 (83)            |
| Стойкое увеличение ОУСЖ, $n$ (%)   | 10/49 (20,4)       |
| Эпителиопатия роговицы (по данным окраски флюоресцеином), $n$ (%)                            | 25/42 (59,5)       |
| АНФ+, $n$ (%)  | 53 (100)           |
| анти-Ro+, $n$ (%)  | 43 (81)            |
| анти-La+, $n$ (%)  | 29 (54,7)          |
| РФ+, $n$ (%)   | 36 (68)            |
| РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0–15 МЕ/мл)                                    | 98 [53,25; 182,75] |
| Повышение СОЭ, $n$ (%)   | 18 (34)            |
| СОЭ по Вестергрену (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0–30 мм/ч)                      | 46 [40,25; 73,25]  |
| Гипергаммаглобулинемия, $n$ (%)  | 26 (49)            |
| % гамма-глобулинов от общего белка, Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 11–19%)                | 29,45 [24; 32,75]  |
| Повышение уровня IgG, $n$ (%)  | 26 (49)            |

| Параметры  | Значение           |
|--|--------------------|
| IgG (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 7–16 г/л)   | 25,45 [20,8; 28,2] |
| Повышение уровня IgM, n (%)  | 4 (2,1)            |
| IgM (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,4–2,3 г/л)  | 3,1 [2,8; 3,7]     |
| Повышение уровня IgA, n (%)  | 10 (5,3)           |
| IgA (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,7–4 г/л)  | 5,1 [4,6; 5,4]     |
| Криоглобулинемия, n (%)  | 3 (5,6)            |
| Моноклональная гаммапатия, n (%)   | 4 (7,5)            |
| Снижение уровня С3, n (%)  | 7 (13,2)           |
| Снижение уровня С4, n (%)  | 4 (7,5)            |
| Размеры полостей по данным сиалографии (48 пациентов) (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]                           | 1,5 [1,5; 2,5]     |
| Стадии по сиалографии, n:  |                    |
| I  | 9                  |
| II   | 16                 |
| III  | 16                 |
| IV   | 7                  |
| Размеры гипозогенных образований в паренхиме слюнных желез по данным УЗИ (n=43) (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 1,8 [1,3; 2,3]     |
| Индекс SGUS OMERACT (n=43)   |                    |
| 0 (без изменений)  | 2                  |
| 1  | 1                  |
| 2  | 16                 |
| 3  | 24                 |
| Хронический сиалоаденит МСЖ по данным морфологического исследования, n (%)                                       | 39/39 (100)        |
| ESSDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]   | 5 [2; 8]           |

**Примечание:** БШ – болезнь Шёгрена; РТМ – ритуксимаб; ГК – глюкокортикоиды; ГХХ – гидроксихлорохин; ЛЕФ – лефлуномид; МТ – метотрексат; ЦФ – циклофосфамид; ММФ – микрофенолата мопетил; ПФ – плазмаферез; АЗА – азатиоприн; ОУСЖ – околоушные слюнные железы; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; УЗИ – ультразвуковое исследование; SGUS OMERACT – индекс ультразвуковой активности поражения слюнных желез (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials Salivary Gland Ultrasonography Scoring System); МСЖ – малые слюнные железы; ESSDAI – индекс системной активности болезни Шёгрена (EULAR Sjgren's Syndrome Disease Activity Index) [17]

**Оценка динамики поражения слюнных желез и глаз при болезни Шёгрена на фоне терапии ритуксимабом**

До назначения РТМ рецидивирующие паротиты отмечались у 13 (25%) из 53 пациентов с БШ; после начала терапии эпизодов рецидивирующего паротита не отмечал ни один пациент. Стойкое увеличение околоушных слюнных желез (ОУСЖ) отмечалось у 10 (20,4%) из 49 пациентов; на фоне терапии оно сохранялось только у 1 пациентки, при этом размер слюнных желез у нее значительно уменьшился (с III до I степени). Сухость во рту до начала терапии отмечалась у 46 (86,8%) пациентов, у 24 (52,2%) из них на фоне лечения она уменьшилась, у 16 (34,8%) – не изменилась, у 6 (13%) – полностью купировалась, а нарастания сухости во рту за время наблюдения не отметил ни один пациент. Сухость в глазах наблюдалась у 44 (83%) пациентов, у 25 (56,8%) из них на фоне лечения она уменьшилась, у 16 (36,4%) – не изменилась, у 3 (6,8%) – полностью купировалась. Один пациент, у которого не было сухости в глазах до лечения, на фоне терапии отметил ее появление. Динамика саливации по данным стимулированной сиалометрии на фоне терапии оценена у 49 пациентов (рис. 1): констатируется статистически значимый прирост количества слюны (его медиана увеличилась с 1,5 [0,5; 3] до 2,4 [1,4; 3,5] мл;



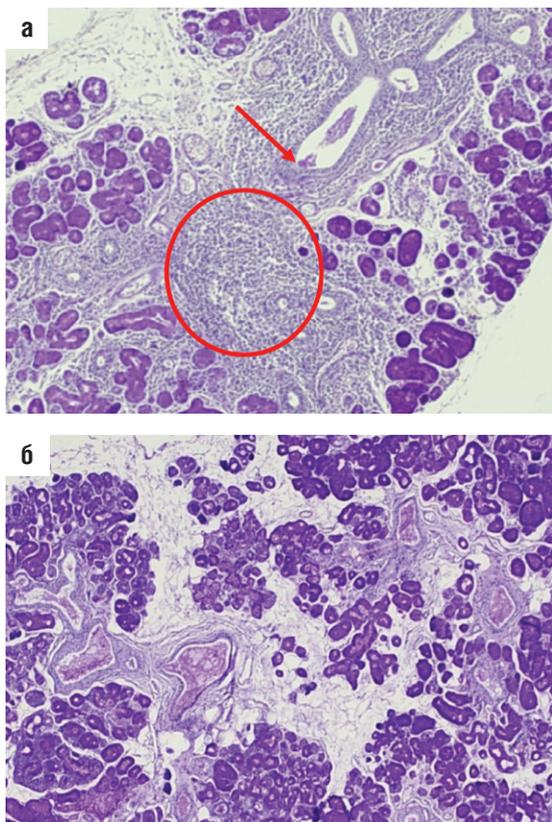
**Рис. 1.** Динамика саливации по данным стимулированной сиалометрии на фоне терапии у 49 пациентов с болезнью Шёгрена

$p=0,002$ ; рис. 1). Нарастание количества слюны по данным стимулированной сиалометрии констатируется у 25 (51%) из 49 пациентов, стабилизация – у 14 (28,6%), уменьшение – у 10 (20,4%).

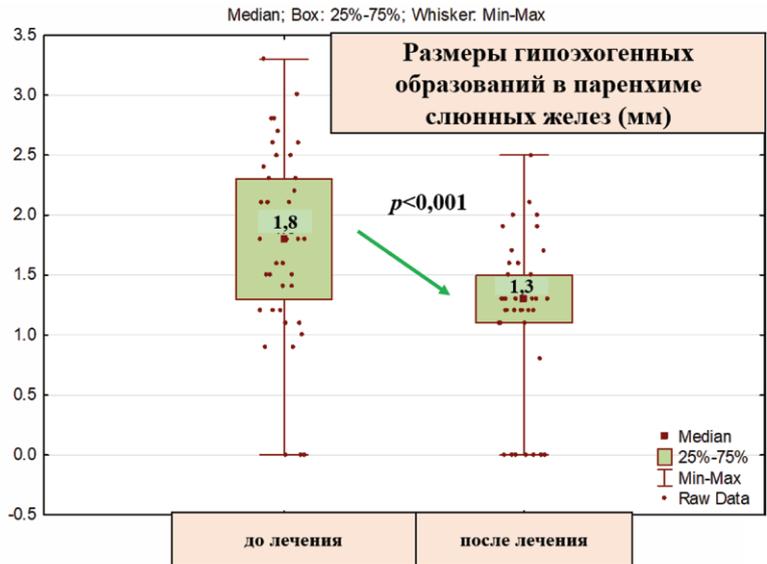
Биопсия МСЖ в динамике выполнена у 6 пациентов, у 2 из них инфильтрата в МСЖ при повторной биопсии не выявлено (рис. 2), у 3 из 6 плотность инфильтрата снизилась, а еще у 1 – не изменилась. Индекс морфологической активности БШ focus score, который имеет градацию от 0 до 12 баллов [21], в динамике определялся у 3 пациентов, у каждого из которых величина индекса снизилась: с 5,4 до 1,3; с 2,96 до 1,0; с 2 до 0 баллов соответственно.

У 43 пациентов динамика поражения слюнных желез оценивалась с помощью УЗИ. Размеры типичных для БШ гипоехогенных аваскулярных образований статистически значимо уменьшились – с 1,8 [1,3; 2,3] до 1,3 [1,1; 1,5] мм ( $p < 0,001$ ; рис. 3). При оценке ответчиков и неответчиков по индексу ультразвуковой активности SGUS OMERACT, который имеет градации от 0-й до 3-й степени [20], стабилизация отмечена у 29 (67,4%), улучшение – у 12 (27,9%), ухудшение – у 2 (4,7%) пациентов.

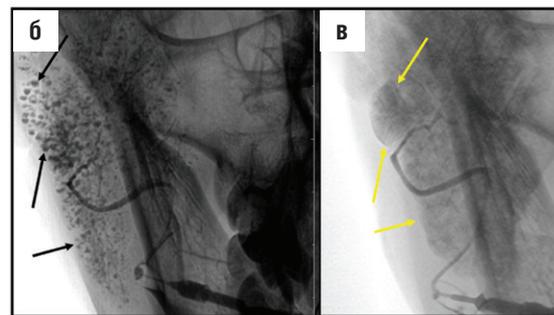
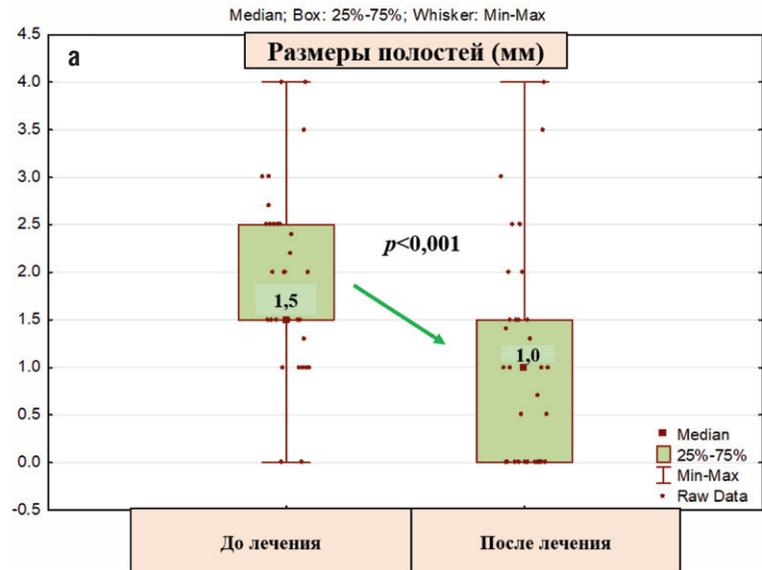
Оценка динамики поражения слюнных желез по данным контрастной сиалогграфии проводилась у 40 пациентов (рис. 4). Размеры типичных



**Рис. 2.** Динамическая оценка биоптатов малых слюнных желез у пациентки с болезнью Шёгрена на фоне терапии; периодическое окрашивание кислотой Шиффа; ув.  $\times 50$ : а – до лечения: гиперплазия эпителия внутридолькового протока (стрелка), перидуктальная лимфоплазмощитарная воспалительная инфильтрация свыше 200 клеток в фокусе (окружность); б – после 7 лет лечения: внутридольковые протоки, некоторые с гиперплазией, некоторые кистозно расширены с уплощением эпителия, единичные рассеянные лимфоплазмощитарные клетки



**Рис. 3.** Динамика изменений слюнных желез на фоне терапии у 43 пациентов по данным ультразвукового исследования



**Рис. 4.** Динамика сиалографической картины на фоне терапии у 40 пациентов: а – динамика размеров типичных для болезни Шёгрена полостей в паренхиме слюнных желез; б, в – сиалографические снимки, на которых представлена динамика изменений у пациентки на фоне 5 лет терапии ритуксимабом: определяемые до терапии множественные (черные стрелки) диффузно рассеянные мелкие и крупные полости в паренхиме железы (III стадия поражения) после лечения не определяются, на их месте обнаруживаются мелкие протоки, изменения по типу «облачков» и мелкие плохо очерченные полости (желтые стрелки; I стадия поражения), что говорит о частичной репарации слюнной железы

для БШ полостей, заполненных контрастным препаратом, статистически значимо уменьшились – с 1,5 [1,5; 2,5] до 1,0 [0; 1,5] мм ( $p < 0,001$ ). При подсчете ответчиков и неответчиков по классификации Rubin и Holt, которая предполагает градации от I до IV стадии [19], стабилизация наблюдалась у 27 (67,5%), улучшение – у 13 (32,5%) пациентов, ухудшение не отмечено ни в одном случае.

Динамика поражения глаз на фоне терапии оценивалась у 42 пациентов (рис. 5). Констатируется нарастание лакримации по данным стимулированного теста Ширмера (с 6 [3,75; 12] до 8 [5; 15] мм;  $p = 0,005$ ). Прирост количества выделяемой слезы по данным стимулированного теста Ширмера отмечен у 16 (38%), стабилизация – у 17 (40,6%), а уменьшение – у 9 (21,4%) пациентов. При оценке динамики времени разрыва слезной пленки отмечена тенденция к его нарастанию, однако статистически не значимая (с 5 [3,75; 9,25] до 5,5 [4; 9] с;  $p = 0,35$ ). Эпителиопатия роговицы до лечения обнаруживалась у 25 из 42 пациентов, на фоне терапии она была купирована у 11 (44%) и сохранялась у 14 (56%) из них. Нитчатый кератит до терапии имелся у 2 пациентов, на фоне лечения он сохранялся у обоих, а также появился у одного пациента, не имевшего его ранее. У 3 из 17 пациентов, не имевших до лечения эпителиопатии роговицы, она возникла в ходе лечения. Ни одного эпизода язвы или прободения роговицы в ходе наблюдения не зарегистрировано.

#### Оценка динамики лабораторных показателей активности болезни Шёгрена на фоне терапии ритуксимабом

На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение изначально повышенных значений СОЭ, уровня гамма-глобулинов, IgG, IgA, IgM, РФ (табл. 2). При этом уровень антинуклеарного фактора, определявшегося на субстрате Нер-2 клеток и анти-Ro/SS-A в динамике, статистически значимо не менялся, а нормализация концентрации РФ отмечена только у 4 из 36 пациентов, у остальных сохранялось ее повышение. Моноклональная гаммапатия до лечения выявлялась у 4 пациентов, на фоне лечения она была купирована у каждого из них. Криоглобулинемия до лечения выявлялась у 3 пациентов (2 случая смешанной моноклональной (СМК), 1 случай смешанной поликлональной (СПК) криоглобулине-

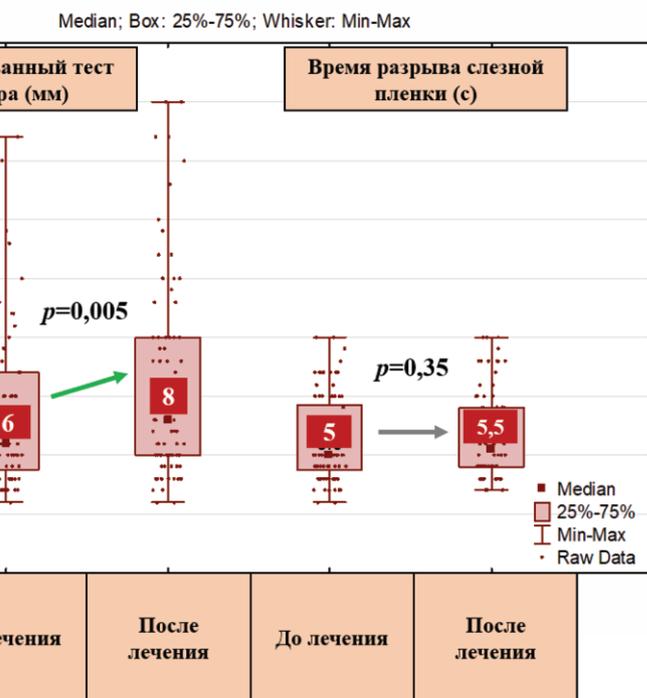


Рис. 5. Динамика объективных показателей состояния глаз на фоне терапии (n=42)

мии). На фоне терапии у одного пациента с СПК она была купирована, еще у одного результат определения криоглобулинов снизился с +4 до +2, а еще у одного остался неизменным (+1). Снижение уровня С3-компонента комплемента до терапии отмечалось у 7 пациентов, во всех случаях отмечено его нарастание на фоне лечения – с 0,78 [0,75; 0,8] до 0,95 [0,79; 0,95] г/л ( $p = 0,003$ ). Снижение концентрации С4-компонента комплемента до назначения РТМ наблюдалось у 4 пациентов, у 2 из них на фоне лечения отмечено ее нарастание (с 0,05 до 0,1 г/л и с 0,085 до 0,138 г/л соответственно), а еще у 2 она уменьшалась (с 0,05 до 0,03 г/л и с 0,078 до 0,05 г/л соответственно). У одного пациента с исходно нормальным уровнем С4-компонента комплемента в ходе терапии он снизился ниже нормы (с 0,2 до 0,06 г/л), а у остальных остался в пределах нормальных значений. Длительность деплеции В-лимфоцитов на фоне лечения РТМ регулярно оценивалась у 47 пациентов, ее медиана составила 5 [4; 6] месяцев. При этом у 23 (49%) пациентов длительность периодов деплеции в ходе лечения составляла 6 и более месяцев, а у остальных 24 (51%) она была меньше 6 месяцев. Несмотря на более частое введение РТМ в ряде случаев (при восстановлении циркуляции В-лимфоцитов ранее, чем через 6 месяцев), поддерживать постоянную деплецию В-лимфоцитов удавалось только у 28 (59,6%) пациентов, а у остальных 19 (40,4%) стойкая деплеция не достигнута.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей активности болезни Шёгрена на фоне терапии

| Параметры   | До лечения          | После лечения      | p      |
|---|---------------------|--------------------|--------|
| СОЭ по Вестергрену (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0–30 мм/ч)       | 46,5 [40,25; 73,25] | 19,5 [17; 28,5]    | <0,001 |
| % гамма-глобулинов от общего белка, Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 11–19%) | 29,5 [24; 32,75]    | 19 [16,45; 21,0]   | <0,001 |
| IgG (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 7–16 г/л)                        | 25,5 [20,8; 28,2]   | 17,5 [14,25; 18,7] | <0,001 |
| IgM (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,4–2,3 г/л)                     | 3,1 [2,8; 3,7]      | 2 [1,98; 2,07]     | 0,067  |
| IgA (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0,7–4 г/л)                       | 5,1 [4,6; 5,4]      | 3,6 [3; 3,9]       | 0,005  |
| РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили] (норма 0–15 МЕ/мл)                     | 98 [53,25; 182,75]  | 38 [18,5; 132]     | <0,001 |

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; РФ – ревматоидный фактор

### Оценка динамики системных проявлений болезни Шёгрена на фоне терапии ритуксимабом

Системные проявления в настоящем исследовании выявлялись у 33 (62%) пациентов, наиболее частыми из них были поражение суставов (артралгии/артрит –  $n=30$  (56,6%)); иммунологические нарушения (гипергаммаглобулинемия –  $n=26$  (49%); гипокомplementемия –  $n=7$  (13,2%); криоглобулинемия –  $n=3$  (5,6%)); кожный васкулит ( $n=12$  (22,6%)); интерстициальное поражение легких ( $n=6$  (11,3%)); лимфаденопатия ( $n=5$  (9,4%)); периферическая нейропатия ( $n=2$  (3,8%)). На фоне терапии большинство системных проявлений характеризовались стабилизацией или улучшением, а индекс системной активности ESSDAI статистически значимо снизился – с 5 [2; 8] баллов ( $p<0,001$ ; рис. 6). При этом используемая при проведении РКИ оценка минимального клинически значимого улучшения (МЧИ, minimal clinically important improvement) [17], определяемого как уменьшение индекса ESSDAI на 3 и более пункта, осуществлена у 33 пациентов, у которых индекс ESSDAI изначально составлял 3 и более. Ответчиками по данному параметру оказались 22 (66,6%) из 33 пациентов. При динамическом наблюдении у одной позитивной по анти-Ro/SS-A пациентки, не имевшей ранее поражения кожи, на фоне лечения появились и в дальнейшем сохранялись изменения по типу волчанки обморожения. Других новых системных проявлений в ходе исследования зарегистрировано не было. За время наблюдения в настоящем исследовании не было диагностировано ни одного случая лимфомы.

### Обсуждение

Общепринятые критерии оценки эффективности терапии и цели терапии при БШ не определены. Качество и продолжительность жизни пациентов с БШ неразрывно связаны с состоянием главных «органов-мишеней» болезни – слюнных и слезных желез, выраженность иммунного воспаления в которых не только закономерно влияет на их функцию, но также определяет риск развития системных и лимфопролиферативных осложнений, а значит, контроль за проявлениями болезни возможен только при контроле за состоянием слюнных и слезных желез [3, 23, 24]. В посвященных оценке эффективности РТМ при БШ РКИ TEARS [9] и TRACTISS [10] в качестве первичных конечных точек оценивались субъективные параметры динамики выраженности сухости и утомляемости по визуальной аналоговой шкале, статистически значимой разницы с группой плацебо не получено, а данные о динамике объективных признаков поражения слюнных и слезных желез не были опубликованы, что вызвало немало критики [11]. В качестве вторичной конечной точки оценивалась динамика индекса системной активности ESSDAI (в который также не входят данные о поражении слюнных и слезных желез): разницы с группой плацебо также не получено, при этом исходный уровень ESSDAI в обоих исследованиях был невысоким. Вышеуказанные недостатки этих исследований стали поводом для разработки новых композитных конечных то-

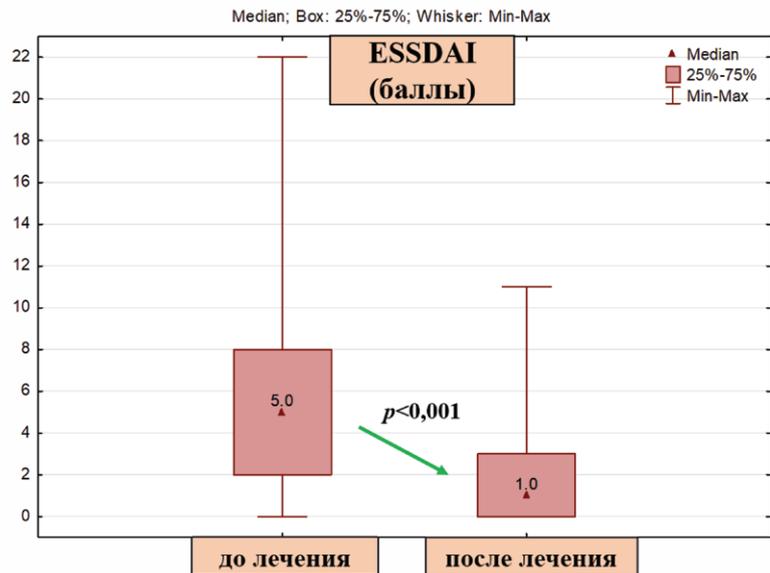


Рис. 6. Динамика индекса системной активности болезни Шёгрена ESSDAI на фоне терапии

чек (CRESS (Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome) и STAR (Sjögren's Tool for Assessing Response)), которые включили в себя не только динамику субъективных параметров качества жизни и системную активность, но также динамику объективных проявлений поражения слюнных и слезных желез [25, 26]. При субанализе исследования TRACTISS с использованием нового композитного индекса CRESS уже были получены статистически значимые различия с группой плацебо [25], а при оценке динамики поражения слюнных желез по данным УЗИ у 52 пациентов, включенных в исследование TRACTISS, констатировано статистически значимое и нарастающее в ходе исследования улучшение в группе РТМ в сравнении с группой плацебо [27].

Важным представляется тот факт, что в РКИ TEARS [9] и TRACTISS [10] не были представлены данные, касающиеся деплеции В-лимфоцитов в крови и тканях. Хорошо известно, что продолжительность циркуляторной деплеции В-лимфоцитов при БШ в некоторых случаях (особенно у пациентов с гипергаммаглобулинемией) может составлять всего 3–4 месяца [28, 29], а значит, постоянная потеря деплеции при стандартном введении препарата 1 раз в 6 месяцев может способствовать поддержанию В-клеточного воспаления в «органах-мишенях» и, как следствие, недостаточной эффективности терапии. При этом мы обращали внимание на то, что у части пациентов в настоящем исследовании на начальных этапах лечения при повышенном уровне гамма-глобулинов наблюдалось быстрое восстановление циркуляции В-лимфоцитов в крови, однако после снижения уровня гамма-глобулинов длительность периодов деплеции увеличивалась, что, по всей видимости, указывает на дозозависимый эффект терапии РТМ у части пациентов с БШ. Еще в 2015 г. в двойном слепом РКИ [30] оценена динамика морфологических изменений слюнных желез на фоне терапии РТМ – было показано, что после 12 недель терапии отмечалось статистически значимое снижение не только количества В-лимфоцитов, но также выраженности ЛЭП и количества эктопических герминативных центров в слюнных железах (один из предикторов развития лимфомы при БШ) в сравнении

с группой плацебо. Еще в одном исследовании была продемонстрирована значимая редукция специфического субтипа В-лимфоцитов, ответственного за формирование ЛЭП и MALT-лимфом, в ОУСЖ у пациентов с БШ через 12 недель после начала терапии РТМ, чего не происходило в группах абатацепта и плацебо [31]. В 2024 г. (спустя 7 лет после публикации первичных результатов) опубликованы данные по оценке динамики морфологических изменений МСЖ в исследовании TRACTISS [32]: было показано, что РТМ предотвращал увеличение воспалительных изменений слюнных желез и формирование эктопических герминативных центров, наблюдавшиеся в группе плацебо. Кроме того, в сравнении с плацебо РТМ статистически значимо снижал уровни иммуноглобулинов, РФ, провоспалительных цитокинов и хемокинов, повышал концентрацию С4-компонента комплемента, а также подавлял экспрессию генов, ответственных за поддержание иммунного воспаления и лимфоидную организацию. Интересно, что в данном исследовании ответчиками по композитному индексу CRESS были именно те пациенты, у которых удавалось достичь тканевой деплеции В-лимфоцитов, а от достижения циркуляторной деплеции это не зависело.

В нашем исследовании осуществлялась динамическая оценка не только субъективных, но и объективных параметров состояния слюнных и слезных желез на фоне терапии РТМ. Принципиально важным результатом настоящего исследования представляется практически полное купирование на фоне терапии РТМ как рецидивирующего, так и стойкого увеличения слюнных желез, которые, как известно, являются важнейшими факторами неблагоприятного прогноза при БШ [33]. При оценке динамики саливации у большинства пациентов констатировано улучшение или стабилизация; ухудшение отмечалось в 20% случаев. При оценке стадий паренхиматозного паротита по данным сиалографии и УЗИ также практически во всех случаях констатировалось улучшение или стабилизация; ухудшение по данным УЗИ отмечено у единичных пациентов. Сходным образом при оценке динамики лакримации ухудшение отмечалось у 21,4% пациентов, в остальных случаях констатировалась стабилизация или улучшение. Ухудшение состояния роговицы на фоне терапии наблюдалось у единичных пациентов, у большинства отмечалась стабилизация или улучшение ее состояния, хотя всем пациентам осуществлялся также и регулярный офтальмологический контроль с использованием различных местных средств, ввиду чего невозможно определить какой из факторов влиял на состояние роговицы в большей степени. Лабораторные маркеры активности БШ (СОЭ, уровень гаммаглобулинов, IgG, IgA, IgM, РФ) в нашем исследовании на фоне лечения статистически значимо снижались, а моноклональная гаммапатия была купирована у всех пациентов. При этом персистенция РФ, криоглобулинемии, разнонаправленная динамика С4-компонента комплемента, по всей видимости, свидетельствуют о неполной деплеции В-лимфоцитов в «органах-мишенях» на фоне терапии РТМ — в нашем исследовании у 40% пациентов поддерживать постоянную циркуляторную деплецию В-лимфоцитов, несмотря на более частое введение РТМ в ряде случаев, не удавалось. Системные проявления БШ у наших больных на фоне терапии РТМ в большинстве случаев поддавались контролю, минимальное клинически значимое улучшение по индексу ESSDAI наблюдалось у двух третей пациентов. Однако

в ходе наблюдения у одной позитивной по анти-Ro/SS-A пациентки отмечено появление нового поражения кожи по типу волчанки обморожения, что согласуется с описанными ранее наблюдениями при системной красной волчанке и, по всей видимости, отражает отсутствие влияния РТМ на некоторые проявления, ассоциированные с патологией оси интерферона I типа [34–37]. Других новых системных проявлений, как и случаев возникновения лимфопролиферативных заболеваний, в ходе наблюдения нами зарегистрировано не было, что является позитивным сигналом, однако, безусловно, не может служить прямым доказательством профилактического влияния препарата на риск развития данных состояний из-за ограниченного количества и длительности наблюдений, а также отсутствия контрольной группы. Таким образом, в нашем исследовании ответчиками на терапию РТМ можно считать по меньшей мере от 60 до 80% пациентов (в зависимости от того, динамику какого параметра анализировать), достигших на фоне терапии стабилизации или улучшения состояния. При этом недостаточная эффективность РТМ у части пациентов по всем или по каким-то отдельным параметрам при БШ может иметь целый ряд объяснений. В частности, в наше исследование включены пациенты с относительно сохранной секреторной функцией слюнных и слезных желез, а пациенты с деструкцией слюнных желез (IV стадия по данным сиалографии и стимулированная сиалометрия 0,5 мл и менее за 5 мин) отмечались в единичных случаях, что, вероятно, и определяло улучшение или стабилизацию железистой функции у большинства пациентов. При деструкции слюнных и слезных желез, которая часто встречается при поздней диагностике БШ, ответ на любую терапию может отсутствовать [38]. Поэтому, по всей видимости, более раннее начало терапии РТМ при БШ способствует более благоприятному исходу со стороны слюнных и слезных желез. Также очевидной причиной неэффективности РТМ у части пациентов является недостижение тканевой деплеции В-лимфоцитов по тем или иным причинам (быстрое восстановление циркуляции В-лимфоцитов и недостаточная кратность введения [28, 29], формирование антилекарственных антител [39], компенсаторное повышение уровня В-клеточного активирующего фактора (BAFF, В-cell-activating factor) [40]), что может способствовать прогрессированию как железистых, так и системных проявлений. В этой связи перспективным подходом может быть использование гуманизированных или полностью человеческих анти-CD20-антител, на фоне которого возникает более глубокая и продолжительная деплеция и реже формируются антилекарственные антитела [39], а также применение препаратов, блокирующих BAFF или его рецептор [40, 41]. Кроме того, CD20, как известно, может экспрессироваться не на всех В-лимфоцитах и не экспрессируется на плазмобластах и плазматических клетках [42, 43]. Продолжающаяся пролиферация данных клеточных популяций в тканях на фоне терапии РТМ может объяснять персистенцию серологических и клинических признаков болезни.

Очевидными ограничениями нашего исследования являются его ретроспективный дизайн и небольшое количество наблюдений, а также отсутствие контрольной группы. Кроме того, при столь медленно прогрессирующей болезни длительность наблюдения 3 года (медиана в нашем исследовании) не позволяет делать окончательных

выводов о профилактическом влиянии препарата на ряд проявлений болезни. Также малое количество оцененных в динамике биоптатов МСЖ и отсутствие их иммуногистохимических исследований не позволяет формировать полноценные выводы о состоянии слюнных желез на фоне терапии РТМ.

### Заключение

По данным ретроспективного исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, длительная терапия отечественным биоаналогом РТМ в большинстве случаев (60–80%) приводила к стабилизации или уменьшению различных проявлений БШ. Среди применяющихся в ревматологической практике препаратов РТМ обеспечивает наиболее отчетливое улучшение при БШ в отношении как системных, так и железистых проявлений заболевания. При этом, учитывая патогенез БШ и отсутствие в ряде случаев оптимального ответа на терапию РТМ, наиболее перспективным направлением

в изучении БШ представляется оценка эффективности препаратов, вызывающих более глубокую деплецию В-лимфоцитов [43], а также модификация конечных точек исследований, что могло бы способствовать улучшению результатов анти-В-клеточной терапии при БШ и ее более широкому внедрению.

*Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы № РК 125020501434-1.*

### 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. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: From classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(6):989-1010. doi: 10.1016/j.berh.2007.09.001
2. van Ginkel MS, Haacke EA, Bootsma H, Arends S, van Nimwegen JF, Verstappen GM, et al. Presence of intraepithelial B-lymphocytes is associated with the formation of lymphoepithelial lesions in salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118(3):42-48.
3. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шёгрена: руководство для врачей. М.:Издательство Московского государственного университета;2013. [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjogren's syndrome: A guide for physicians. Moscow: Moscow State University Publishing House;2013 (In Russ.)].
4. Chatzis LG, Stergiou IE, Goules AV, Pezoulas V, Tsourouflis G, Fotiadis D, et al. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome: Results from a harmonized dataset (1981–2021). *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3576-3585. doi: 10.1093/rheumatology/keab939
5. Hernández-Molina G, Kostov B, Brito-Zerón P, Vissink A, Mandl T, Hinrichs AC, et al.; Sjögren Big Data Consortium. Characterization and outcomes of 414 patients with primary SS who developed haematological malignancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):243-255. doi: 10.1093/rheumatology/keac205
6. Pringle S, Verstappen GM, van Ginkel MS, Nakshbandi U, Girigoria Z, Bootsma H, et al. Lymphoepithelial lesions in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients: The perfect storm? *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(12):2434-2442. doi: 10.55563/clinexprheumatol/06an99
7. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1541-1544. doi: 10.1136/ard.2007.083865
8. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):960-968. doi: 10.1002/art.27314
9. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):233-242. doi: 10.7326/M13-1085
10. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(7):1440-1450. doi: 10.1002/art.40093
11. Arends S, Verstappen GM, de Wolff L, Pringle S, Kroese FGM, Vissink A, et al. Why do drug treatments fail in Sjögren's disease? Considerations for treatment, trial design and interpretation of clinical efficacy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(10):1187-1194. doi: 10.1080/1744666X.2023.2234641
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al.; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
13. Price EJ, Benjamin S, Bombardieri M, Bowman S, Carty S, Ciurtin C, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(2):409-439. doi: 10.1093/rheumatology/keae152
14. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, et al.; GEAS-SS SEMI Registry. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: Clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):121-129.
15. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al.; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
17. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022

18. Alvarino C, Bagan L, Murillo-Cortes J, Calvo J, Bagan J. Stimulated whole salivary flow rate: The most appropriate technique for assessing salivary flow in Sjögren syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(3):e404-e407. doi: 10.4317/medora.24736
19. Blatt IM, French AJ, Holt JF, Maxwell JH, Rubin P. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1956;65(2):295-317. doi: 10.1177/000348945606500201
20. Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, Naredo E, Ohrndorf S, Backhaus M, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: An OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):967-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215024
21. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al.; Sjögren's histopathology workshop group (appendix) from ESSENTIAL (EULAR Sjögren's syndrome study group). Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1161-1168. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210448
22. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):405-415. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.013
23. Verstappen GM, Ice JA, Bootsma H, Pringle S, Haacke EA, de Lange K, et al. Gene expression profiling of epithelium-associated FcRL4<sup>+</sup> B cells in primary Sjögren's syndrome reveals a pathogenic signature. *J Autoimmun*. 2020;109:102439. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102439
24. Chatzis L, Goules AV, Pezoulas V, Baldini C, Gandolfo S, Skopouli FN, et al. A biomarker for lymphoma development in Sjögren's syndrome: Salivary gland focus score. *J Autoimmun*. 2021;121:102648. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102648
25. Arends S, de Wolff L, van Nimwegen JF, Verstappen GMPJ, Vehof J, Bombardieri M, et al. Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS): Development and validation of a novel outcome measure. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(8):e553-e562. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00122-3
26. Seror R, Baron G, Camus M, Cornec D, Perrodeau E, Bowman SJ, et al.; NECESSITY WP5-STAR development working group. Development and preliminary validation of the Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR): A consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):979-989. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222054
27. Fisher BA, Everett CC, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: Results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):412-416. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212268
28. Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, Bendaoud B, Le Berre R, Bordron A, et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1464-1477. doi: 10.1002/art.22603
29. Cornec D, Costa S, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S, Marcourelles P, Berthelot JM, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2016;67:102-110. doi: 10.1016/j.jaut.2015.11.002
30. Delli K, Haacke EA, Kroese FG, Pollard RP, Ihrler S, van der Vegt B, et al. Towards personalised treatment in primary Sjögren's syndrome: Baseline parotid histopathology predicts responsiveness to rituximab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1933-1938. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208304
31. Haacke EA, Bootsma H, Spijkervet FKL, Visser A, Vissink A, Kluin PM, et al. FcRL4<sup>+</sup> B-cells in salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients. *J Autoimmun*. 2017;81:90-98. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.012
32. Pontarini E, Sciacca E, Chowdhury F, Grigoriadou S, Rivellese F, Murray-Brown WJ, et al.; Trial for Anti-B Cell Therapy in Patients with Primary Sjögren Syndrome Study Research Group. Serum and tissue biomarkers associated with Composite of Relevant Endpoints for Sjögren Syndrome (CRESS) and Sjögren Tool for Assessing Response (STAR) to B cell-targeted therapy in the Trial of Anti-B Cell Therapy in Patients with Primary Sjögren Syndrome (TRACTISS). *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(5):763-776. doi: 10.1002/art.42772
33. De Vita S, Isola M, Baldini C, Goules AV, Chatzis LG, Quartuccio L, et al. Predicting lymphoma in Sjögren's syndrome and the pathogenetic role of parotid microenvironment through precise parotid swelling recording. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1586-1593. doi: 10.1093/rheumatology/keac470
34. Vital EM, Wittmann M, Edward S, Md Yusof MY, MacIver H, Pease CT, et al. Brief report: Responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1586-1591. doi: 10.1002/art.39085
35. Shi H, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: Current approaches and future strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):208-214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000704
36. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-233. doi: 10.1002/art.27233
37. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
38. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: Use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):517-527. doi: 10.1002/acr.22968
39. Pezot M, Nocturne G, Belkhir R, Henry J, Pavy S, Seror R, et al. Obinutuzumab in patients with Sjögren's disease immunised against rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):407-408. doi: 10.1136/ard-2023-224999
40. Mariette X, Barone F, Baldini C, Bootsma H, Clark KL, De Vita S, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022;7(23):e163030. doi: 10.1172/jci.insight.163030
41. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ivalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet*. 2022;399(10320):161-171. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02251-0
42. Ramwadhoebe TH, van Baarsen LGM, Boumans MJH, Bruijnen STG, Safy M, Berger FH, et al. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):1075-1085. doi: 10.1093/rheumatology/key428
43. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279

**Чальцев Б.Д.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>  
**Васильев В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>  
**Торгашина А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>  
**Хван Ю.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>  
**Родионова Е.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2679>  
**Селифанова Е.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-7059>  
**Сафонова Т.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>  
**Глухова С.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

# Влияние ингибиторов интерлейкина 6 на состав тела, адипоцитокины и инсулиноподобный фактор роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом

Л.В. Кондратьева, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, А.А. Абрамкин, Т.А. Лисицына, Н.В. Демин, М.Е. Диатроптов, А.С. Авдеева

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

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

**Контакты:** Кондратьева Любовь Валерьевна, kondratyeva.liubov@yandex.ru  
**Contacts:** Liubov Kondratyeva, kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 17.02.2025  
Принята 29.04.2025

**Цель работы** – изучить влияние ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6 на состав тела, а также на уровни лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР) 1 у пациентов с ревматоидным артритом (РА) во время проспективного наблюдения в течение 6 месяцев.

**Материал и методы.** В исследование были включены 29 больных РА с умеренной и высокой активностью заболевания, которым впервые инициирована терапия тоцилизумабом 8 мг/кг/инфузию внутривенно ( $n=13$ ) или олоклизумабом 64 мг подкожно ( $n=16$ ) каждые 4 недели. В двух точках, исходно (T0) и в конце наблюдения (T1), с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) оценивали состав тела (содержание жировой ткани и тощей ткани), иммуноферментным методом определяли уровни лептина, адипонектина, ИФР-1.

**Результаты.** После 6 месяцев терапии ремиссии и низкой активности заболевания достигли 11 (84,6%) пациентов в группе тоцилизумаба и 14 (87,5%) – в группе олоклизумаба ( $p=0,75$ ). Медиана промежутка до повторной ДРА составила 5,5 [5,5; 8,0] месяца. В целом у пациентов с РА увеличились индекс массы тела (ИМТ), жировая и тощая масса, концентрация лептина, адипонектина и ИФР-1 ( $p<0,05$ ). Обнаружена корреляция между изменением ( $\Delta$ ) жировой массы и  $\Delta$  уровня С-реактивного белка (СРБ);  $r=-0,6$ ;  $p=0,0005$ ),  $\Delta$  содержания лептина и  $\Delta$  жировой массы ( $r=0,69$ ;  $p=0,000048$ ),  $\Delta$  концентрации ИФР-1 и  $\Delta$  тощей массы ( $r=0,39$ ;  $p=0,042$ ). При использовании тоцилизумаба медиана  $\Delta$  жировой массы составила  $-0,04$  [ $-1,1$ ;  $0,4$ ] кг, при назначении олоклизумаба  $+3,9$  [ $2,1$ ;  $5,0$ ] кг ( $p=0,00008$ );  $\Delta$  лептина  $-0,16$  [ $-3,84$ ;  $3,12$ ] и  $6,26$  [ $1,94$ ;  $20,7$ ] нг/мл соответственно ( $p=0,037$ ),  $\Delta$  тощей массы,  $\Delta$  адипонектина и  $\Delta$ ИФР-1 оказались сопоставимы в обеих группах ( $p>0,05$ ).

**Выводы.** Применение обоих ингибиторов ИЛ-6 приводило к выраженному снижению активности заболевания после 6 месяцев терапии у большинства пациентов с РА, что сопровождалось увеличением как жировой, так и тощей массы, а также уровня лептина, адипонектина и ИФР-1 в сыворотке крови. Накопление жировой массы было напрямую взаимосвязано с уменьшением выраженности воспаления, а повышение концентрации лептина и ИФР-1 – с изменениями состава тела. Тоцилизумаб, в отличие от олоклизумаба, статистически значимо не влиял на жировую массу и уровень лептина.

**Ключевые слова:** ингибиторы интерлейкина 6, тоцилизумаб, олоклизумаб, состав тела, адипоцитокины, лептин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста 1

**Для цитирования:** Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Абрамкин АА, Лисицына ТА, Демин НВ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС. Влияние ингибиторов интерлейкина 6 на состав тела, адипоцитокины и инсулиноподобный фактор роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):298–304.

## EFFECT OF INTERLEUKIN 6 BLOCKERS ON BODY COMPOSITION, ADIPOCYTOKINES AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Liubov V. Kondratyeva, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Anton A. Abramkin, Tatiana A. Lisitsyna, Nikolay V. Demin, Mikhail E. Diatroptov, Anastasia S. Avdeeva

**The aim** – to study the effect of interleukin (IL) 6 blockers on body composition, as well as leptin, adiponectin, and insulin-like growth factor (IGF) 1 levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) during a prospective follow-up of 6 months.

**Material and methods.** The study included 29 patients with RA with moderate to high disease activity who were first initiated on therapy with tocilizumab 8 mg/kg/infusion intravenously ( $n=13$ ) or olokizumab 64 mg subcutaneously ( $n=16$ ) every 4 weeks. At two points, at baseline (T0) and at the end of observation (T1), body composition (fat mass and lean mass) was assessed using dual-energy X-ray, and leptin, adiponectin, and IGF-1 levels were determined using an enzyme immunoassay.

**Results.** After 6 months of therapy, remission and low disease activity were achieved in 11 (84.6%) patients in the tocilizumab group and 14 (87.5%) in the olokizumab group ( $p=0.75$ ). Repeated DXA was performed after 5.5 [5.5; 8.0] months; overall, BMI, fat and lean mass, leptin, adiponectin and IGF-1 concentrations increased in RA patients ( $p<0.05$ ). Correlations were found between  $\Delta$  fat mass and  $\Delta$  CRP ( $r=-0.6$ ;  $p=0.0005$ ),  $\Delta$  leptin and  $\Delta$  fat mass ( $r=0.69$ ;  $p=0.000048$ ),  $\Delta$ IGF-1 and  $\Delta$  lean mass ( $r=0.39$ ;  $p=0.042$ ). When using tocilizumab,  $\Delta$  fat mass was  $-0.04$  [ $-1.1$ ;  $0.4$ ] kg, when using olokizumab  $+3.9$  [ $2.1$ ;  $5.0$ ] kg ( $p=0.00008$ ),  $\Delta$  leptin  $-0.16$  [ $-3.84$ ;  $3.12$ ] and  $6.26$  [ $1.94$ ;  $20.7$ ] ng/ml, respectively ( $p=0.037$ ),  $\Delta$  lean mass,  $\Delta$  adiponectin and  $\Delta$ IGF-1 were comparable in the two groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusions.** The use of both IL-6 blockers resulted in a significant decrease in disease activity after 6 months of therapy in most patients with RA, which was accompanied by an increase in BMI, fat and lean mass, as well as serum leptin, adiponectin and IGF-1 levels. The accumulation of fat mass was directly related to a decrease in the severity of inflammation, and an increase in the concentration of leptin and IGF-1 – with body composition changes. Tocilizumab, unlike olokizumab, did not significantly affect fat mass accumulation and leptin levels elevation.

**Key words:** interleukin 6 blockers, tocilizumab, olokizumab, body composition, adipocytokines, leptin, adiponectin, insulin-like growth factor 1

**For citation:** Kondratyeva LV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Abramkin AA, Lisitsyna TA, Demin NV, Diatropov ME, Avdeev AS. Effect of interleukin 6 blockers on body composition, adipocytokines and insulin-like growth factor 1 in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):298–304 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-298-304

## Введение

Ревматоидный артрит – это наиболее частое иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1].

В патогенезе РА значимую роль играет гиперпродукция интерлейкина (ИЛ) 6 [2, 3]. Наряду с развитием и поддержанием воспаления данный цитокин участвует во многих физиологических процессах. Так, известно о его воздействии на центральную нервную систему, вызывающем снижение аппетита. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует поглощение глюкозы работающими скелетными мышцами, но подавляет этот процесс и усиливает липолиз в жировой ткани [4, 5]. Исходя из таких предпосылок, теоретически лекарственные препараты, блокирующие ИЛ-6, должны обладать определенными плейотропными свойствами – способностью изменять состав тела, уровни метаболических маркеров жировой и мышечной ткани (адипоцитокинов (АЦК) и миокинов). Однако к настоящему моменту клинических исследований, посвященных данной проблеме, очень мало, и они сосредоточены исключительно на тоцилизумабе, который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к растворимым и мембранным рецепторам ИЛ-6 [6, 7]. Преимущества и риски прерывания сигнального пути ИЛ-6 в других точках, например, при непосредственной

нейтрализации ИЛ-6 олокизумабом – первым российским препаратом, представляющим собой гуманизированное моноклональное антитело к самому цитокину, не ясны [8, 9]. Связаны ли между собой напрямую противовоспалительный и метаболический эффект ингибиторов ИЛ-6, также не известно.

**Целью** представленного исследования было изучение влияния двух препаратов из одной фармакологической группы ингибиторов ИЛ-6, но с разными молекулярными мишенями, тоцилизумаба и олокизумаба, на состав тела (содержание жировой ткани и тощей ткани), а также на уровни АЦК (лептина, адипонектина) и миокина (инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1)) у пациентов с РА во время динамического наблюдения в течение 6 месяцев.

## Материал и методы

В проспективное исследование были включены 29 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [10], с умеренной и высокой активностью заболевания (DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) >3,2), которым в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

**Таблица 1.** Характеристика больных

| Параметры  | Все пациенты с РА (n=29) | Группа тоцилизумаба (n=13) | Группа олокизумаба (n=16) | p     |
|--|--------------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
| Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]                                  | 52 [41; 60]              | 52 [45; 56]                | 55 [40; 60,5]             | 0,56  |
| Женщины/мужчины, n   | 20/9                     | 8/5                        | 12/4                      | 0,71  |
| Длительность РА (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]                         | 6 [2; 13]                | 10 [2; 13]                 | 6 [3; 11]                 | 0,85  |
| РФ+, n (%)   | 18 (62,1)                | 11 (84,6)                  | 7 (43,75)                 | 0,062 |
| АЦЦП+, n (%)   | 18 (62,1)                | 11 (84,6)                  | 7 (43,75)                 | 0,062 |
| DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]                                      | 5,6 [5,3; 6,4]           | 5,5 [5,1; 6,4]             | 5,7 [5,4; 6,4]            | 0,53  |
| Активность, n (%)  |                          |                            |                           |       |
| Умеренная (DAS28-СОЭ=3,2–5,1)  | 6 (20,7)                 | 5 (38,5)                   | 1 (6,25)                  | 0,1   |
| Высокая (DAS28-СОЭ>5,1)  | 23 (79,3)                | 8 (61,5)                   | 15 (93,75)                |       |
| Рентгенологическая стадия РА, n (%)  |                          |                            |                           |       |
| I  | 3 (10,3)                 | 2 (15,4)                   | 1 (6,25)                  | 0,40  |
| II   | 15 (51,7)                | 7 (53,8)                   | 8 (50,0)                  |       |
| III  | 5 (17,2)                 | 3 (23,1)                   | 2 (12,5)                  |       |
| IV   | 6 (20,7)                 | 1 (7,7)                    | 5 (31,25)                 |       |
| Прием ГК, n (%)  | 12 (41,4)                | 3 (23,1)                   | 9 (56,3)                  | 0,15  |
| Доза ГК (в пересчете на преднизолон) (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили] | 5 [5; 10]                | 5 [5; 7,5]                 | 5 [5; 10]                 | 0,73  |
| Метотрексат, n (%)   | 15 (51,7)                | 9 (69,2)                   | 7 (43,75)                 | 0,32  |
| Лефлуномид, n (%)  | 6 (20,7)                 | 3 (23,1)                   | 2 (12,5)                  | 0,63  |
| Другие сБПВП (сульфасалазин, гидроксихлорохин), n (%)                      | 8 (27,6)                 | 2 (15,4)                   | 6 (37,5)                  | 0,36  |
| Неэффективность ИФНО-α, n (%)  | 3 (10,3)                 | 1 (7,7)                    | 2 (12,5)                  | 0,85  |

**Примечание:** РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; ГК – глюкокортикоиды; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты

**Таблица 2.** Динамика показателей воспалительной активности на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 6, Me [25-й; 75-й перцентили]

| Параметры | Тоцилизумаб (n=13) |                |        | Олокизумаб (n=16)  |                |         |
|-----------|--------------------|----------------|--------|--------------------|----------------|---------|
|           | T0                 | T1             | p      | T0                 | T1             | p       |
| DAS28-COЭ | 5,5 [5,1; 6,4]     | 2,3 [1,6; 3,0] | 0,0015 | 5,7 [5,4; 6,4]     | 2,6 [1,6; 2,8] | 0,00044 |
| СРБ, мг/л | 7,2 [4,3; 14,7]    | 0,2 [0,2; 0,4] | 0,0037 | 48,8 [27,7; 74,6]* | 0,6 [0,4; 1,0] | 0,00044 |
| СОЭ, мм/ч | 23 [16; 37]        | 4 [2; 8]       | 0,0015 | 64 [44; 79]*       | 6 [2; 10]      | 0,00078 |

**Примечание:** DAS28-COЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; \* – p<0,01 при сравнении между группами тоцилизумаба и олокизумаба в той же точке

в 2023–2024 гг. впервые инициирована терапия тоцилизумабом 8 мг/кг/инфузию внутривенно (n=13) или олокизумабом 64 мг подкожно (n=16) каждые 4 недели. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения были возраст менее 18 лет, наличие инфекции, злокачественного новообразования и планирование беременности в последующие 6 месяцев. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее частой причиной назначения ингибиторов ИЛ-6 была недостаточная эффективность или непереносимость синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), в 3 случаях (1 – в группе тоцилизумаба, 2 – в группе олокизумаба) – неэффективность предшествующей терапии, включающей ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α).

Длительность наблюдения составила ≥6 месяцев. В этот период по условиям исследования разрешалась смена сБПВП, однако назначение глюкокортикоидов (ГК) или увеличение их дозы, а также прием лекарственных препаратов для снижения веса не допускались. Эффективность тоцилизумаба и олокизумаба оценивали по доле больных РА, достигших после 6 месяцев терапии ремиссии (DAS28-COЭ<2,6) и низкой активности заболевания (2,6≤DAS28-COЭ≤3,2) [11].

У всех пациентов с РА в двух точках, исходно (T0) и в конце исследования (T1), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на аппарате Lunar (GE HealthCare, США) с программой «Все тело» определяли массу жировой и тощей ткани в организме. У 28 больных оценивались уровни лептина, адипонектина и ИФР-1 в сыворотке крови в динамике; еще у одного пациента, получавшего тоцилизумаб, была известна только их исходная концентрация. Применяли наборы реактивов для иммуноферментного анализа производителей BioVendor (Чешская Республика) для адипонектина, Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада) для лептина, Mediagnost (Германия) для ИФР-1. Уровни АЦК и ИФР-1 у больных при включении в исследование сравнивали с данными контрольной группы, которая состояла из 27 человек без ИВРЗ, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ с больными РА. Абсолютное изменение каждого показателя (Δ) в динамике на фоне терапии ингибиторами ИЛ-6 рассчитывали по формуле: Δ показателя = показатель в T1 – показатель в T0.

Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики в программе Statistica (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные (n) и относительные (%) величины, для количественных – медиана и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении независимых групп по качественным признакам применяли критерий χ<sup>2</sup> Пирсона (при значении ожидаемых явлений в четырехпольной таблице сопряженности менее 10 – с поправкой

на непрерывность Йетса), по количественным – критерий Манна – Уитни, при сравнении связанных групп – критерий Вилкоксона, для оценки взаимосвязи – критерий корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

### Результаты

Пациенты в группах тоцилизумаба и олокизумаба при включении в исследование были сопоставимы по полу, возрасту, длительности РА, индексу DAS28-COЭ, проводимой противовоспалительной терапии. Существовала тенденция к более частому обнаружению аутоантител (ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)) в группе тоцилизумаба (табл. 1). Во время динамического наблюдения у 4 участников (по 2 в каждой группе) была снижена доза преднизолона на 2,5–10 мг/сут.

После 6 месяцев терапии ремиссии и низкой активности заболевания достигли 25 (86,2%) пациентов с РА: 11 (84,6%) – в группе тоцилизумаба, 14 (87,5%) – при использовании олокизумаба (p=0,75). Исходно скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка (СРБ) оказались выше в группе олокизумаба, к концу исследования на фоне проводимой терапии эти показатели статистически значимо снизились и стали сопоставимы (табл. 2).

ДРА проведена дважды, медиана промежутка между исходным и повторным исследованием – 5,5 [5,5; 8,0] мес. В целом у больных РА за этот период отмечалось увеличение ИМТ, жировой массы и тощей массы (табл. 3).

Обнаружены корреляции между ΔИМТ и ΔDAS28-COЭ (r=-0,37; p=0,045), ΔИМТ и ΔСРБ (r=-0,5; p=0,005), Δ жировой массы и ΔСРБ (r=-0,6; p=0,0005). Статистически значимых взаимосвязей Δ тощей массы с ΔDAS28-COЭ, ΔСРБ, ΔСОЭ не выявлено. У пациентов, достигших ремиссии и низкой активности РА (n=25), и у больных с сохраняющейся после 6 месяцев терапии умеренной активностью заболевания (n=4) ΔИМТ, Δ жировой массы и Δ тощей массы были сопоставимы (p>0,05 во всех случаях).

**Таблица 3.** Динамика индекса массы тела и показателей состава тела больных ревматоидным артритом, Me [25-й; 75-й перцентили] (n=29)

| Параметры              | Исходно (T0)      | После лечения (T1) |
|------------------------|-------------------|--------------------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 24,6 [21,9; 27,9] | 25,9 [24,1; 28,8]* |
| Общая масса тела, кг   | 69,6 [58,9; 79,4] | 73,2 [61,5; 81,1]* |
| Жировая масса, кг      | 28,8 [18,0; 31,9] | 28,3 [20,6; 36,4]* |
| Жировая масса, %       | 41,5 [31,8; 45]   | 42,4 [34,6; 45,0]  |
| Тощая масса, кг        | 40,8 [35,6; 46,8] | 40,6 [36,5; 50,0]* |

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; \* – p<0,01

**Таблица 4.** Динамика индекса массы тела и состава тела у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 6, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Параметры              | Тоцилизумаб (n=13) |                   |       | Олокизумаб (n=16) |                   |         |
|------------------------|--------------------|-------------------|-------|-------------------|-------------------|---------|
|                        | T0                 | T1                | p     | T0                | T1                | p       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,5 [24,6; 28,9]  | 25,7 [24,3; 28,9] | 0,51  | 23,9 [21,4; 26,2] | 26,2 [23,5; 28,8] | 0,00064 |
| Общая масса тела, кг   | 71,9 [60,7; 85,4]  | 71,2 [60,9; 85,5] | 0,46  | 64,7 [58,1; 73,6] | 73,2 [62,2; 79,0] | 0,00053 |
| Жировая масса, кг      | 28,8 [21,3; 31,4]  | 26,7 [20,6; 33,4] | 0,60  | 26,9 [17,2; 33,2] | 31,4 [20,7; 37,7] | 0,00044 |
| Жировая масса, %       | 39,6 [32,7; 43,9]  | 35,8 [31,9; 43,8] | 0,064 | 41,8 [31,7; 46,0] | 44,1 [36,1; 48,2] | 0,0023  |
| Тощая масса, кг        | 41,2 [36,9; 48,0]  | 41,8 [36,9; 50,0] | 0,023 | 40,0 [35,1; 46,1] | 40,4 [36,4; 49,8] | 0,015   |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Исходные ИМТ и состав тела статистически значимо не различались в группах тоцилизумаба и олокизумаба. В конце исследования ИМТ и состав тела в обеих группах все еще оставались сходными, но в группе олокизумаба увеличились жировая масса, тощая масса и ИМТ по сравнению с исходными данными, тогда как в группе тоцилизумаба увеличилась только тощая масса (табл. 4).

При использовании тоцилизумаба медиана  $\Delta$  жировой массы составила  $-0,04$  [ $-1,1$ ;  $0,4$ ] кг, при назначении олокизумаба  $+3,9$  [ $2,1$ ;  $5,0$ ] кг ( $p=0,00008$ );  $\Delta$  тощей массы в обеих группах была сопоставима – ее медианы составили соответственно  $+0,7$  [ $0,1$ ;  $2,4$ ] и  $+2,4$  [ $0,4$ ;  $3,4$ ] кг ( $p=0,37$ ).

Пациенты с РА при включении в исследование имели сходные с контрольной группой уровни лептина ( $p=0,14$ ) и адипонектина ( $p=0,53$ ). Существовала тенденция к более низкому содержанию ИФР-1 в сыворотке у больных РА ( $p=0,050$ ; табл. 5). Концентрация лептина в T0 коррелировала с ИМТ ( $r=0,65$ ;  $p=0,00414$ ) и жировой массой ( $r=0,74$ ;  $p=0,000005$ ), адипонектина – с ИМТ ( $r=-0,54$ ;  $p=0,0028$ ), жировой ( $r=-0,39$ ;  $p=0,037$ ) и тощей массой ( $r=-0,49$ ;  $p=0,064$ ). Взаимосвязи АЦК с DAS28-COЭ, СОЭ, СРБ, а также между ИФР-1 и параметрами состава тела или активности РА не выявлено.

На фоне терапии ингибиторами ИЛ-6 у пациентов с РА к концу наблюдения отмечено статистически значимое повышение уровней лептина, адипонектина, ИФР-1. Выявлены корреляции между  $\Delta$  уровня лептина и  $\Delta$ ИМТ ( $r=0,57$ ;  $p=0,0014$ ),  $\Delta$  уровня лептина и  $\Delta$  жировой массы ( $r=0,69$ ;

$p=0,000048$ ), а также  $\Delta$ ИФР-1 и  $\Delta$ ИМТ ( $r=0,41$ ;  $p=0,028$ ),  $\Delta$  концентрации ИФР-1 и  $\Delta$  тощей массы ( $r=0,39$ ;  $p=0,042$ ). Взаимосвязей  $\Delta$  уровня адипонектина с  $\Delta$ ИМТ и  $\Delta$  показателей состава тела, а также  $\Delta$  уровня АЦК с  $\Delta$ ИФР-1,  $\Delta$ DAS28-COЭ,  $\Delta$ СОЭ,  $\Delta$ СРБ на фоне терапии не обнаружено. Динамика концентраций цитокинов у пациентов, достигших и не достигших во время исследования ремиссии/низкой активности заболевания, была сопоставима ( $p>0,05$ ).

Исходные уровни лептина, адипонектина, ИФР-1 в группах тоцилизумаба и олокизумаба не различались (табл. 6). После 6 месяцев терапии в группе тоцилизумаба статистически значимо увеличилась только концентрация адипонектина, в группе олокизумаба – всех трех показателей (табл. 6).

Изменение содержания в крови лептина ( $\Delta$  лептина) на фоне применения тоцилизумаба оказалось меньше, чем при использовании олокизумаба ( $0,16$  [ $-3,84$ ;  $3,12$ ] нг/мл против  $6,26$  [ $1,94$ ;  $20,7$ ] нг/мл,  $p=0,037$ ). Статистически значимых различий между группами по уровню АЦК и ИФР-1 в T1, а также  $\Delta$  адипонектина за время наблюдения не было ( $p>0,05$  во всех случаях).

## Обсуждение

Применение обоих ингибиторов ИЛ-6 приводило к выраженному снижению активности заболевания после 6 месяцев терапии у большинства наших пациентов с РА, что сопровождалось увеличением ИМТ, жировой и тощей массы, а также уровней лептина, адипонектина

**Таблица 5.** Уровни лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом и в контрольной группе, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Параметры           | Контроль (n=27)      | РА (n=29) <sup>#</sup> |                       |
|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|
|                     |                      | T0                     | T1                    |
| Лептин, нг/мл       | 23,6 [16,4; 29,3]    | 15,1 [8,9; 31,8]       | 17,1 [7,8; 34,8]*     |
| Адипонектин, мкг/мл | 8,7 [7,0; 10,8]      | 8,4 [5,9; 9,3]         | 8,9 [7,5; 11,1]*      |
| ИФР-1, нг/мл        | 194,4 [169,6; 213,0] | 175,2 [131,9; 201,6]** | 189,6 [175,4; 226,8]* |

Примечание: <sup>#</sup> – в T1 уровни адипоцитокинов и инсулиноподобного фактора роста 1 исследованы у 28 больных ревматоидным артритом; \* –  $p<0,05$  по сравнению с уровнем в T0 у пациентов с РА; \*\* –  $p=0,050$  по сравнению с контрольной группой

**Таблица 6.** Динамика уровней лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 6, Ме [25-й; 75-й перцентили]

| Параметры           | Тоцилизумаб (n=13) <sup>#</sup> |                      |       | Олокизумаб (n=16)    |                      |       |
|---------------------|---------------------------------|----------------------|-------|----------------------|----------------------|-------|
|                     | T0                              | T1                   | p     | T0                   | T1                   | p     |
| Лептин, нг/мл       | 15,0 [8,9; 34,6]                | 10,6 [7,6; 32,2]     | 0,94  | 19,0 [7,6; 29,2]     | 24,3 [10,2; 41,1]    | 0,017 |
| Адипонектин, мкг/мл | 8,7 [7,8; 9,2]                  | 8,9 [7,6; 14,0]      | 0,034 | 7,4 [5,9; 9,6]       | 8,5 [7,3; 9,6]       | 0,010 |
| ИФР-1, нг/мл        | 175,2 [152,4; 200,0]            | 184,9 [170,8; 212,4] | 0,43  | 157,6 [107,7; 202,6] | 194,4 [175,4; 240,6] | 0,039 |

Примечание: <sup>#</sup> – в T1 уровни адипоцитокинов и инсулиноподобного фактора роста 1 исследованы у 12 больных ревматоидным артритом, получавших тоцилизумаб

и ИФР-1 в сыворотке крови. Накопление жировой массы было напрямую взаимосвязано с уменьшением выраженности воспаления, а повышение концентрации лептина и ИФР-1 — с изменениями состава тела.

Ранее уже было доказано, что использование тоцилизумаба приводит к увеличению веса и ИМТ [5, 12]. В двух зарубежных работах, в которых, как и в нашем исследовании, состав тела оценивали с помощью ДРА, также отмечено накопление тощей массы к 6–12-му месяцу терапии тоцилизумабом, однако масса жировой ткани оставалась стабильной [6, 7]. По-видимому, различия вызваны тем, что более половины наших больных получали не тоцилизумаб, а прямой ингибитор растворимого ИЛ-6 — олокизумаб, воздействие которого изучалось впервые.

Метаанализ, проведенный Y. Ho Lee и соавт. [13], продемонстрировал, что тоцилизумаб и олокизумаб имеют сопоставимую эффективность при лечении пациентов с РА с неадекватным ответом на метотрексат. Это согласуется с нашими результатами. В то же время препараты по-разному влияли на состав тела и АЦК: оба вызывали прирост тощей массы и повышение уровня адипонектина, однако жировая масса и концентрация лептина статистически значимо увеличивались только на фоне применения олокизумаба.

Известно, что при РА часто встречается патологический состав тела, включая ожирение, саркопению и их сочетание [14–16]. Если речь идет о взаимосвязи состава тела и АЦК, то лептин рассматривают в основном как маркер ожирения [17], а адипонектин — как показатель саркопении [18]. J.F. Vaker и соавт. [19] сообщали о повышенном уровне лептина и сниженном уровне адипонектина у больных РА с большой жировой массой, а также о более высокой концентрации обоих АЦК у больных с низкой мышечной массой. Однако обследованная ими когорта имела существенные половые и этнические различия с нашей. Так, доля мужчин в ней достигала 42%; кроме того, 14% составляли представители негроидной расы. В российском исследовании у женщин с РА уровень лептина, но не адипонектина, оказался меньше при наличии саркопенического фенотипа (при аппендикулярной мышечной массе <15 кг и/или при аппендикулярном мышечном индексе <5,5 кг/м<sup>2</sup>) [20]. Мы не обнаружили статистически значимых различий содержания в сыворотке крови АЦК у пациентов с РА до терапии ингибиторами ИЛ-6 и здоровых доноров, сходных по полу, возрасту и ИМТ. При этом чем выше был уровень лептина у больного, тем больше масса жировой ткани. Концентрация адипонектина, наоборот, негативно коррелировала с жировой и с тощей массой.

Значение лептина и адипонектина при РА, их взаимоотношения с активностью и рентгенологическим прогрессированием заболевания продолжают обсуждаться [21–23]. Гиперпродукцию обоих АЦК связывают с неблагоприятными исходами, в том числе с сердечно-сосудистыми катастрофами [24, 25]. Однако в общей популяции адипонектин считают антиатерогенным АЦК, который помогает улучшить чувствительность периферических тканей к инсулину [26]. С другой стороны, гиперлептинемия служит показателем «метаболического нездоровья», прежде всего инсулинорезистентности, и ассоциируется с сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [17].

Сведения о динамике АЦК на фоне лечения тоцилизумабом в литературе достаточно противоречивы. В ряде ра-

бот, как и в нашей, продемонстрировано увеличение уровня адипонектина к 6-му месяцу терапии [27–29], в других его концентрация в этот период оказалась практически такой же, как до назначения препарата [6, 7, 30]. Изменений уровня лептина в большинстве исследований не выявлено [7, 27, 28, 30], но в некоторых продемонстрировано его увеличение [29] или уменьшение [6]. Влияние олокизумаба на АЦК ранее не было описано.

ИФР-1 является ключевым фактором роста, который синтезируется преимущественно в скелетных мышцах, где регулирует как анаболические, так и катаболические процессы [31]. При РА низкий уровень ИФР-1 может ассоциироваться с высокой активностью и маленькой мышечной массой [32]. Но по данным О.В. Добровольской и соавт. [20], у женщин с РА обнаружена негативная взаимосвязь между содержанием этого биомаркера в сыворотке крови и аппендикулярным мышечным индексом. В нашей работе исходная концентрация ИФР-1 при РА оказалась чуть меньше, чем в контроле (на границе статистической значимости), и повышалась при нарастании тощей массы. Эти изменения не зависели напрямую от снижения активности заболевания и были сопоставимы при использовании тоцилизумаба и олокизумаба. По данным А. Tournaud и соавт. [6], эффективность терапии тоцилизумабом тоже не была предиктором динамики тощей массы. Не исключено, что большее значение имеют дополнительные факторы, например расширение функциональных возможностей, так как уровень ИФР-1 может увеличиваться после физической нагрузки [33].

Таким образом, оба ингибитора ИЛ-6 оказывают дополнительное позитивное воздействие у больных РА с саркопенией и, возможно, могут быть полезны при других причинах снижения мышечной массы, не связанных с выраженным системным воспалением. Тоцилизумаб обладает более благоприятным влиянием на состав тела и профиль АЦК, так как не провоцирует набор жировой массы и увеличение уровня лептина. Однако при определенных обстоятельствах при наличии классической кахексии или липодистрофии предпочтительным становится выбор олокизумаба. Выявленные различия эффектов двух препаратов необходимо подтвердить в широкомасштабных исследованиях, в том числе с оценкой динамики профиля противовоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6. В представленной работе число пациентов и срок наблюдения были небольшими, некоторые важные моменты, такие как физическая активность и диета, не учитывались, что требует проведения дальнейших изысканий и в этой области.

*Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (№ государственного задания РК 123041800015-7).*

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5238. doi: 10.3390/ijms21155238
- Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev*. 2008;9(1):20-9. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x
- Patsalos O, Dalton B, Himmerich H. Effects of IL-6 signaling pathway inhibition on weight and BMI: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6290. doi: 10.3390/ijms21176290
- Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639-646. doi: 10.1002/jcsm.12189
- Toussiroit E, Marotte H, Mulleman D, Cormier G, Coury F, Gaudin P, et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: A 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):224. doi: 10.1186/s13075-020-02297-7
- Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What have we learned? *BioDrugs*. 2024;38(1):61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
- Клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2024. [Clinical recommendations. Rheumatology. Moscow:GEOTAR-Media;2024 (In Russ.)].
- Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Кириллова ИГ, Герасимова ДА, Насонов ЕЛ. Динамика модифицированных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом на фоне 5-летней терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):81-89. [Gerasimova EV, Popkova TV, Kirillova IG, Gerasimova DA, Nasonov EL. Dynamics of modified cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis on the background of 5-year therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):81-89 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-81-89
- Ho Lee Y, Gyu Song G. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and olokizumab in patients with active rheumatoid arthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2024;83(Suppl 1):97-106. doi: 10.1007/s00393-022-01315-0
- Letarouilly JG, Flipo RM, Cortet B, Tournadre A, Paccou J. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: A narrative literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211015006. doi: 10.1177/1759720X211015006
- Мясоедова СЕ, Полтырева ЕС. Фенотипы ожирения, кардио-метаболический риск и композиционный состав тела у женщин с ревматоидным артритом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024;12(43):27-34. [Myasoedova SE, Poltyreva ES. Obesity phenotypes, cardiometabolic risk, and body composition in women with rheumatoid arthritis. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2024;12(43):27-34 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2311-1623-2024-43-27-34
- Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-494. [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-494 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-487-494
- Vilarinho-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2338. doi: 10.3390/ijms25042338
- Komici K, Dello Iacono A, De Luca A, Perrotta F, Bencivenga L, Rengo G, et al. Adiponectin and sarcopenia: A systematic review with meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:576619. doi: 10.3389/fendo.2021.576619
- Baker JF, Katz P, Weber DR, Gould P, George MD, Long J, et al. Adipocytokines and associations with abnormal body composition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):616-624. doi: 10.1002/acr.24790
- Добровольская ОВ, Демин НВ, Феклистов АЮ, Диатроптов МЕ, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Состояние аппендикулярной мышечной массы у женщин с ревматоидным артритом: фокус на иммунологические маркеры. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):529-534. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Feklistov AYU, Diatroptov ME, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Appendicular lean mass in women with rheumatoid arthritis: Focus on immunological markers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):529-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-529-534
- Toussiroit E. The influence of adipokines on radiographic damage in inflammatory rheumatic diseases. *Biomedicines*. 2023;11(2):536. doi: 10.3390/biomedicines11020536
- Chen X, Wang K, Lu T, Wang J, Zhou T, Tian J, et al. Adiponectin is negatively associated with disease activity and Sharp score in treatment-naïve Han Chinese rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):2092. doi: 10.1038/s41598-022-06115-9
- Ait Eldjoudi D, Cordero Barreal A, Gonzalez-Rodríguez M, Ruiz-Fernández C, Farrag Y, Farrag M, et al. Leptin in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Player or bystander? *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2859. doi: 10.3390/ijms23052859
- Federico LE, Johnson TM, England BR, Wysham KD, George MD, Sauer B, et al. Circulating adipokines and associations with incident cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(4):768-777. doi: 10.1002/acr.24885
- Baker JF, England BR, George MD, Wysham K, Johnson T, Kunkel G, et al. Elevations in adipocytokines and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):4924-4934. doi: 10.1093/rheumatology/keac191
- Gianopoulos I, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Adiponectin and adiponectin receptors in atherosclerosis. *Endocr Rev*. 2025;46(1):1-25. doi: 10.1210/endrev/bnae021
- Fioravanti A, Tenti S, Bacarelli MR, Damiani A, Li Gobbi F, Bandinelli F, et al. Tocilizumab modulates serum levels of adiponectin and chemerin in patients with rheumatoid arthritis: Potential cardiovascular protective role of IL-6 inhibition. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):293-300.

28. Virone A, Bastard JP, Fellahi S, Capeau J, Rouanet S, Sibilia J, et al. Comparative effect of tumour necrosis factor inhibitors versus other biological agents on cardiovascular risk-associated biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e000897. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000897
29. Choi IA, Sagawa A, Lee EY, Lee EB, Song YW. Tocilizumab increases body weight and serum adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis independently of their treatment response: A retrospective cohort study. *J Korean Med Sci*. 2020;35(22):e155. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e155
30. Novella-Navarro M, Genre F, Martínez-Feito A, Pulito-Cue-to V, Plasencia-Rodríguez C, Balsa A. Obesity and adipose tissue cytokines in rheumatoid arthritis treated with IL-6 inhibitors: Does the route of administration matter? *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(7):1563-1564. doi: 10.55563/clinexprheumatol/4u63ht
31. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells*. 2020;9(9):1970. doi: 10.3390/cells9091970
32. Baker JF, Von Feldt JM, Mostoufi-Moab S, Kim W, Taratuta E, Leonard MB. Insulin-like growth factor 1 and adiponectin and associations with muscle deficits, disease characteristics, and treatments in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2038-2045. doi: 10.3899/jrheum.150280
33. Zouhal H, Jayavel A, Parasuraman K, Hayes LD, Tourmy C, Rhibi F, et al. Effects of exercise training on anabolic and catabolic hormones with advanced age: A systematic review. *Sports Med*. 2022;52(6):1353-1368. doi: 10.1007/s40279-021-01612-9

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

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

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

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

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

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

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

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

# Результаты открытого наблюдательного неинтервенционного исследования эффективности и безопасности эторикоксиба (Долококс) при остеоартрите различной локализации (коленный сустав, тазобедренный сустав) «Эторикоксиб (Долококс) Наблюдательное Исследование (ЭДОНИС)»

С.П. Якупова<sup>1</sup>, Е.В. Зонова<sup>2</sup>, Е.Ю. Акулинушкина<sup>3</sup>, А.С. Кабаргина<sup>4</sup>, Е.Д. Шалагина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России  
420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бултерова, 49

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России  
630091, Российская Федерация, Новосибирск,

Красный просп., 52

<sup>3</sup>БУЗ УР «Республиканский клинично-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»

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

<sup>4</sup>ООО «Медицинский центр «Здоровая семья» 630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Коммунистическая, 77

Остеоартрит (ОА) – самое распространенное заболевание суставов по всему миру. Первой линией в фармакотерапии ОА являются нестероидные противовоспалительные препараты. Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность короткого (не менее 10 дней) курса терапии эторикоксибом (ЭТК; Долококс®) в лечении остеоартрита.

**Материал и методы.** Включено 60 пациентов, 33 (55%) из которых имели коморбидные заболевания. Оценивали боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), использовались также опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster University), показатель удовлетворенности пациента своим состоянием (PASS, Patient Acceptable Symptom State). Ежедневно фиксировали динамику симптомов и нежелательные явления (НЯ). ЭТК назначался в дозе 60 мг 1 раз в сутки утром в течение 10 дней. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На фоне терапии ЭТК на 10-й день отмечалось снижение выраженности боли при движении в среднем с 55,3 до 19,4 мм ( $p < 0,05$ ), в покое – с 50,3 до 18,5 мм ( $p < 0,05$ ), ночью – с 46,6 до 17,6 мм ( $p < 0,05$ ) по ВАШ. На 10-й день лечения уменьшение боли на 40% и более отмечалось при движении у 92%, в покое – у 87%, ночью – у 90% пациентов. По WOMAC к 10-му дню уменьшение боли более чем на 40% отмечалось у 45%, скованности – у 53%, функциональной недостаточности – у 45% пациентов, положительный PASS был зафиксирован у 97% пациентов. 75% больных оценили переносимость как отличную, 23% – как хорошую. Врачи отметили отличную переносимость у 42 (70%) пациентов, хорошую – у 17 (28%). НЯ зарегистрированы у 7% пациентов, все – легкой степени.

**Выводы.** Эторикоксиб обладает высокой эффективностью при лечении ОА коленных и тазобедренных суставов, практически не вызывает НЯ при коротком курсе терапии в течение 10 дней, что позволяет применять его в реальной клинической практике, в том числе у пациентов с коморбидной патологией (артериальная гипертензия, язвенная болезнь, гастрит) и сопутствующей терапией (антигипертензивные препараты, ингибиторы протонной помпы, статины).

**Ключевые слова:** остеоартрит, боль, НПВП, эторикоксиб (Долококс®)

**Для цитирования:** Якупова СП, Зонова ЕВ, Акулинушкина ЕЮ, Кабаргина АС, Шалагина ЕД. Результаты открытого наблюдательного неинтервенционного исследования эффективности и безопасности эторикоксиба (Долококс) при остеоартрите различной локализации (коленный сустав, тазобедренный сустав) «Эторикоксиб (Долококс) Наблюдательное Исследование (ЭДОНИС)». *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(3):305–311.

## RESULTS OF AN OPEN, OBSERVATIONAL, NON-INTERVENTIONAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ETORICOXIB (DOLOCOX) IN OSTEOARTHRITIS OF VARIOUS LOCALIZATIONS (KNEE JOINT, HIP JOINT) “ETORICOXIB (DOLOCOX) OBSERVATIONAL STUDY (EDONIS)”

Svetlana P. Yakupova<sup>1</sup>, Elena V. Zonova<sup>2</sup>, Ekaterina Yu. Akulinushkina<sup>3</sup>, Alla S. Kabargina<sup>4</sup>, Ekaterina D. Shalagina<sup>2</sup>

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease, the first line of treatment for which are non-steroidal anti-inflammatory drugs. In terms of sufficient duration for pain relief and minimization of the risk of adverse events (AE), it seems relevant to evaluate the efficacy and safety of a short course of OA therapy with the drug etoricoxib (Dolocoх®).

**The aim** of the study was to evaluate the clinical efficacy (effect on the activity of the inflammatory process, intensity of pain) and safety of etoricoxib (Dolocoх®) in a short course of therapy (at least 10 days) in the treatment of osteoarthritis.

**Material and methods.** 60 patients were included, of which 55% (33) had comorbidities. Pain was assessed using the visual analogue scale (VAS), symptoms of knee OA – using the WOMAC (Western Ontario and McMaster University) scale, and patient satisfaction with their condition – using the PASS (Patient Acceptable Symptom State) index. The dynamics of symptoms, adverse events, and tolerability were recorded daily. Etoricoxib (Dolocoх®) was prescribed to patients by the physician at a dose of 60 mg once daily in the morning for 10 days. Differences were statistically significant at  $p < 0.05$ .

<sup>1</sup>Kazan State Medical University  
420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University  
630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52

<sup>3</sup>Republican Clinical and Diagnostic Center of the Udmurt Republic

426009, Russian Federation, Izhevsk, Lenina str., 87B  
 "Medical Center "Healthy family"  
 630099, Russian Federation, Novosibirsk, Kommunisticheskaya str., 77

**Контакты:** Якупова Светлана Петровна,  
 yakupovasp@mail.com  
**Contacts:**  
 Svetlana Yakupova,  
 yakupovasp@mail.com

**Поступила** 29.04.2025  
**Принята** 29.0.2025

**Results.** With etoricoxib (Dolocox®) on day 10 pain decreased at movement from 55,3 to 19,4 ( $p<0.05$ ), at rest – from 50,3 to 18,5 ( $p<0.05$ ), at night – from 46,6 to 17,6 ( $p<0.05$ ). Reduce of pain of 40% and more was observed during movement in 92%, at rest – in 87%, at night – in 90% of patients on day 10. According to the WOMAC, on day 10, a decrease of more than 40% of all subscales was noted ("Pain" – 45%, "Stiffness" – 53%, "Function" – 45% of patients); positive PASS was recorded in 97% of patients. 75% of participants rated tolerability as excellent, 23% – as good. Physicians noted excellent tolerability in 70% (42) cases, good – in 28% (17). AEs were reported in 7% of patients, all of them are mild.

**Conclusions.** Etoricoxib (Dolocox®) is highly effective in the treatment of knee and hip OA in a short course of therapy, which allows its use in real clinical practice.

**Key words:** osteoarthritis, pain, NSAIDs, etoricoxib (Dolocox®)

**For citation:** Yakupova SP, Zonova EV, Akulinushkina EYu, Kabargina AS, Shalagina ED. Results of an open, observational, non-interventional study of the efficacy and safety of etoricoxib (Dolocox) in osteoarthritis of various localizations (knee joint, hip joint) Etoricoxib (Dolocox) Observational Study (EDONIS)". *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):305–311 (In Russ.).  
 doi: 10.47360/1995-4484-2025-305-311

Остеоартрит (ОА) – наиболее часто встречаемое заболевание суставов, являющееся распространенной причиной острой и хронической суставной боли, функциональных ограничений, снижения трудоспособности и качества жизни населения, социальных расходов по всему миру [1–4]. По данным эпидемиологических исследований, коленные и тазобедренные суставы являются самыми часто поражаемыми при ОА [5]. Прогнозируется, что ОА станет основной причиной инвалидизации пожилого населения к 2030 г. [6]. Среди факторов риска ОА отмечают старение, женский пол, ожирение, артериальную гипертензию, гипотрофию, высокоинтенсивные упражнения, травматизацию [7, 8]. При ОА отмечается нарушение метаболической активности хондроцитов хряща, что приводит к преобладанию катаболических процессов, при которых дегенерация хряща превышает скорость восстановления матрикса [9]. Хотя повреждение хряща является центральной особенностью ОА, заболевание сопровождается поражением всего сустава с прогрессирующей потерей и разрушением суставного хряща, субхондральным остеосклерозом, образованием остеофитов, воспалительными изменениями синовиальной оболочки, дегенерацией сухожильно-связочного аппарата и гипертрофией суставной капсулы [10]. В недавних исследованиях продемонстрирована роль эпигенетической регуляции, связанной с изменениями экспрессии генов-регуляторов катаболических и анаболических явлений в хондроцитах [11]. В связи с частым развитием у больных коморбидной патологии ОА является актуальной междисциплинарной проблемой и требует поиска эффективных, но в то же время безопасных терапевтических опций при его курации. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основой фармакотерапии пациентов с ОА [12, 13]. Эторикокиб (ЭТК) представляет собой селективный ингибитор циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), характеризующийся низким риском желудочно-кишечной токсичности по сравнению с неселективными НПВП [14]. Хотя основной

эффект ЭТК связан с выраженным подавлением воспаления и обезболиванием, в некоторых исследованиях *in vitro* было также выявлено положительное влияние препарата на суставной хрящ, заключающееся в подавлении продукции протеолитических ферментов хрящевого матрикса (матриксной металлопротеиназы 13 и ADAMTS-5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5)) [14–16]. Эффективность и безопасность ЭТК доказана метаанализом, включающим 192 исследования ( $n=102\ 829$ ), демонстрирующим, что ЭТК в дозах от 30 до 90 мг сохранял значительную клиническую эффективность, сопоставимую с эффективностью диклофенака, и хорошую в целом переносимость. Полученные в ряде исследований результаты характеризуют эторикокиб в дозе 60 мг/сут. как наиболее эффективный НПВП, применяемый с целью контроля боли при ОА [17–19]. Но несмотря на то, что ЭТК зарекомендовал себя относительно безопасный препарат, вопросы оптимального применения НПВП, в первую очередь у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем, являются одними из самых главных. В связи с этим оценка эффективности и безопасности короткого 10-дневного курса терапии ОА препаратом ЭТК представляется актуальной.

**Цель исследования** – оценить клиническую эффективность и безопасность короткого (не менее 10 дней) курса терапии эторикокибом (Долокок®) в лечении остеоартрита.

## Материал и методы

Наблюдательное исследование проводилось на основе этических норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации; было одобрено Локальным этическим комитетом при ООО Научно-медицинский комплекс «Ваше здоровье».

**Критерии включения:** диагноз ОА (коленного или тазобедренного сустава), соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College

of Rheumatology); возраст от 30 до 65 лет; умеренная или выраженная боль ( $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) продолжительностью не менее 7 дней до включения в исследование; необходимость назначения НПВП (ЭТК) по мнению лечащего врача; подписание пациентом письменного информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** наличие патологии, требующей, по мнению лечащего врача, локального инъекционного введения глюкокортикоида (ГК); прием пациентом других анальгетиков, включая парацетамол, в период исследования; наличие клинически значимых отклонений лабораторных показателей крови на скрининге (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинин); неконтролируемая (на фоне приема препаратов) артериальная гипертензия; прием других НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты) в течение 2 недель до включения в исследование; наличие противопоказаний для назначения ЭТК в соответствии с инструкцией по медицинскому применению; беременные, кормящие или планирующие беременность женщины; участие в других клинических исследованиях во время проведения данного исследования; лечение хондроитина сульфатом, глюкозамина сульфатом, внутрисуставные инъекции гиалуронатов или ГК в период исследования и за 3 месяца до его начала; повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, острого ринита, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т. ч. в анамнезе); тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин  $< 25$  г/л или  $\geq 10$  баллов по шкале Чайлда – Пью); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин); прогрессирующие заболевания почек; воспалительные заболевания кишечника; хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA (New York Heart Association)); подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания; подтвержденная гиперкалиемия; редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Lapp, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозы моногидрат); любое состояние, которое, по мнению исследователя, нежелательно повлияет на возможность пациента завершить исследование. Пациенты исключались из исследования в случае отзыва информированного согласия пациентом или его законным представителем; несоблюдения протокола пациентом (отказ от приема препарата без указания причины, прием ЭТК менее 5 дней; прием других анальгетиков, включая парацетамол, в период исследования).

У всех включенных в исследование пациентов проводился сбор анамнестических данных с указанием длительности основного заболевания, сопутствующих заболеваний и проводимой терапии. Диагноз ОА устанавливался с указанием локализации и рентгенологической стадии. Оценивали выраженность боли при движении, в покое и ночью по ВАШ. Самостоятельная оценка клинических проявлений ОА коленных суставов (боль, скованность, функциональный статус, общий балл) пациентами проводилась с по-

мощью опросника WOMAC (Western Ontario and McMaster University) в динамике на каждом визите [20]. Динамика выраженности боли при движении, в покое и ночью, динамика нарушения функции и утомляемости фиксировались ежедневно утром и вечером с 1-го по 10-й дни наблюдения в Дневнике пациента; ежедневно отмечались нежелательные явления (НЯ). Выполнялась оценка удовлетворенности больных своим состоянием (PASS, Patient Acceptable Symptom State), включавшая отрицательный или положительный ответ на вопрос «Считаете ли Вы свое состояние приемлемым, учитывая уровень боли, нарушения функции, усталости и других проявлений болезни?» в динамике на каждом визите [21]. Сбор данных проводился до начала лечения, на 5-й, 7-й и 10-й дни терапии. При статистическом анализе применялись  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный критерий Т Вилкоксона. Для оценки влияния различных факторов на результат терапии вычислялось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием MS Excel (Microsoft Corp., США), SPSS Statistics (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде средних значений и соответствующего стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с соответствующим интерквартильным интервалом ( $Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$ ). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами).

В наблюдательное исследование включено 60 пациентов: 44 (73%) женщины и 16 (27%) мужчин. Средний возраст пациентов составил  $51,7 \pm 10,7$  года; женщины были старше мужчин: средний возраст женщин –  $53,4 \pm 10,5$  года, мужчин –  $47,1 \pm 10,1$  года. У 14 (23%) пациентов индекс массы тела (ИМТ) был в пределах нормы, у 26 (44%) выявлен избыточный вес, у 20 (33%) – ожирение; среднее значение ИМТ составило  $28,1 \pm 4,6$ . Медиана длительности заболевания от первых симптомов до постановки диагноза составила 12 мес., длительности заболевания на момент включения в исследование – 56,5 мес. (4,7 года). У 46 (77%) пациентов был ОА коленных суставов,

Распределение по коморбидным заболеваниям



Рис. 1. Профиль сопутствующих заболеваний: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь



Рис. 2. Сопутствующая терапия: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

у 7 (11%) – ОА тазобедренных суставов, у 7 (11%) – сочетание ОА коленных и тазобедренных суставов. У 8 (14%) пациентов выявлена I, у 27 (45%) – II, у 14 (23%) – III рентгенологическая стадия по Kellgren – Lawrence. 33 (55%) пациента имели коморбидную патологию, наиболее часто – артериальную гипертензию (n=26; 79%), гастрит (n=5; 15%), язвенную болезнь в стадии ремиссии (n=3; 9%) (рис. 1). Информация о сопутствующем лечении имела у 29 (88%) пациентов, 17 (59%) из них принимали антигипертензивные препараты, 8 (28%) – ингибиторы протонной помпы, 6 (21%) – статины (рис. 2). ЭТК назначался в дозе 60 мг 1 раз в сутки утром в течение 10 дней в соответствии с утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации инструкцией фирмы-производителя и клиническими рекомендациями по применению НПВП при ОА.

Результаты

На 10-й день проводимой терапии отмечалось статистически значимое улучшение клинических показателей пациентов по ВАШ: уменьшение боли при движении в среднем с 55,3 до 19,4 мм (p<0,05), боли в покое – с 50,3 до 18,5 мм (p<0,05), ночной боли – с 46,6 до 17,6 мм (p<0,05) по ВАШ. На 5-й день лечения оценка всех видов боли по ВАШ снизилась более чем на 40%. Наибольшее снижение показал уровень боли при движении (на 45%) (рис. 3). На 5-й день проводимой терапии ЭТК уменьшение боли на 40% и более при движении отмечалось у 26 (43%) больных, в покое – у 27 (45%), ночью – у 30 (50%). На 7-й день проводимой терапии уменьшение боли на 40% и более при движении отмечалось у 38 (63%) пациентов, в покое – у 37 (62%), ночью – у 39 (65%).

На 10-й день проводимой терапии уменьшение боли на 40% и более при движении отмечалось у 55 (92%) пациентов, в покое – у 52 (87%), ночью – у 54 (90%). После анализа Дневника пациента было отмечено, что на фоне проводимой терапии ЭТК выраженность боли при движении снижалась в течение всего курса лечения: в 1-й день в среднем с 54,4 до 46,5 мм; на 7-й день – до 23,6 мм утром и до 23,0 мм вечером; на 10-й день – до 17,8 мм утром и до 17,0 мм вечером. До начала терапии свое самочувствие по параметрам WOMAC пациенты оценивали как неудовлетворительное; на 10-й день лечения 44 (73%) пациента по опроснику WOMAC имели «отличный», «хороший» или «удовлетворительный» результат. На 10-й день терапии по опроснику WOMAC уменьшение боли более чем на 40% отмечалось у 27 (45%) пациентов, скованности – у 32 (53%), функциональной недостаточности – у 27 (45%) (рис. 4). Наиболее

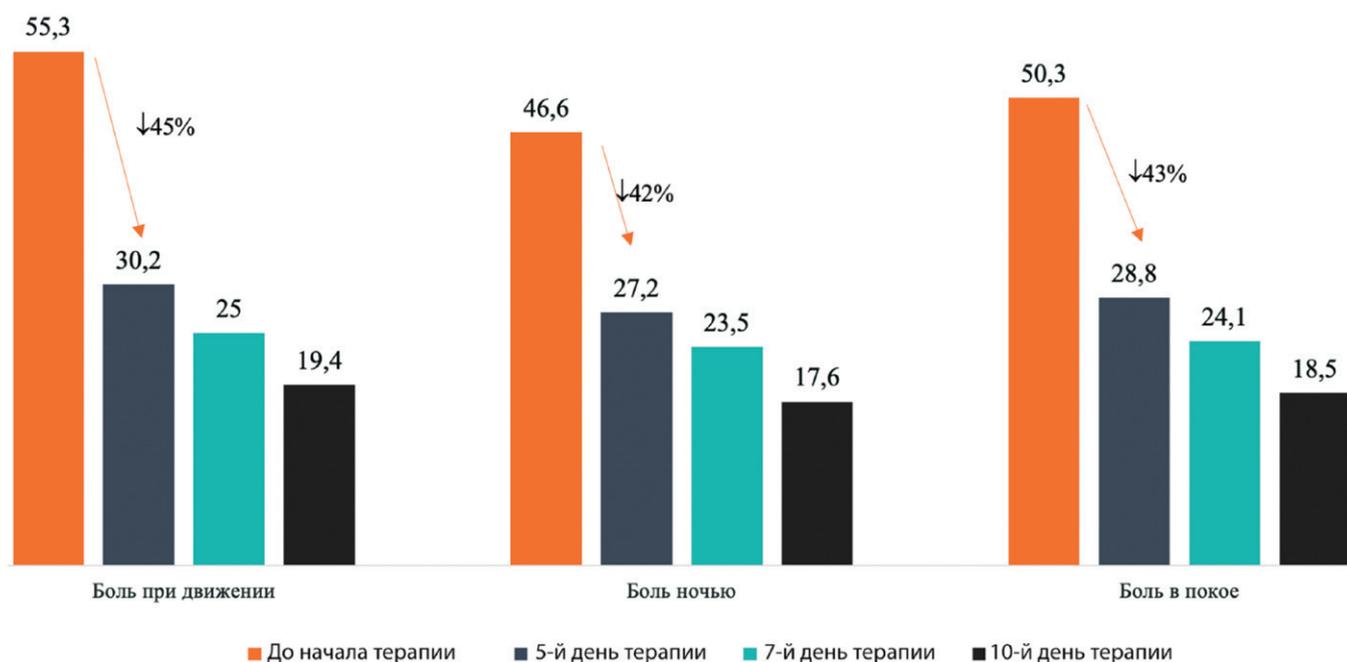


Рис. 3. Динамика боли по визуальной аналоговой шкале

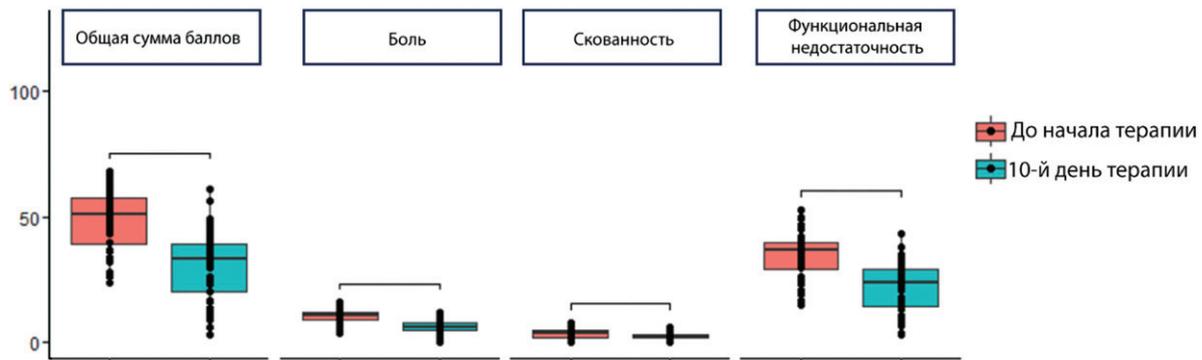


Рис. 4. Динамика по опроснику WOMAC (Western Ontario and McMaster University)

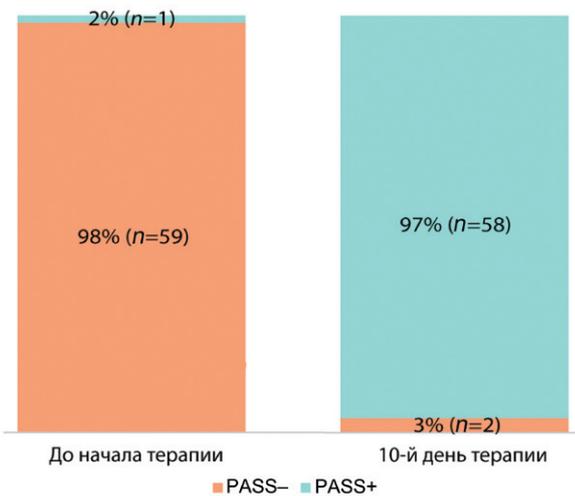


Рис. 5. Оценка суммарного результата лечения с использованием индекса PASS (Patient Acceptable Symptom State)

выраженная положительная динамика на 10-й день терапии отмечалась по боли: она уменьшилась в среднем на 44%. Выраженность боли по ВАШ до начала терапии и на 10-й день у пациентов с разной локализацией ОА не различалась. После 10 дней лечения положительный PASS был зафиксирован у подавляющего большинства пациентов (97%) (рис. 5). 45 (75%) пациентов, принимавших ЭТК, оценили переносимость как отличную, 14 (23%) – как хорошую; врачи отметили отличную переносимость у 42 (70%) пациентов, хорошую – у 17 (28%). На фоне проводимой терапии НЯ зарегистрированы у 4 (7%) пациентов, их выраженность была легкой, при этом лишь у 1 больного связь с препаратом была отмечена как возможная, у остальных трех она отсутствовала (табл. 1).

**Обсуждение и выводы**

НПВП являются фармакологической опцией первой линии при ОА. Их эффективность доказана многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями [5]. В настоящей работе продемонстрирована клиническая эффективность короткого (в течение 10 дней) курса терапии ЭТК в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов: на 7-й день терапии отмечалось снижение интенсивности боли на 40% при движении у 38 (63%), в покое – у 37 (62%), ночью – у 39 (65%) больных; на 10-й день – у 55 (92%), 52 (87%) и 54 (90%) соответственно. При этом существенной разницы в динамике боли у пациентов с различной локализацией ОА на 10-й день терапии отмечено не было. Эффективностью терапии также подтверждается положительной динамикой всех показателей опросника WOMAC: на 10-й день терапии абсолютное большинство (n=44; 73%) больных имели «отличный», «хороший» или «удовлетворительный» результат; отмечено снижение более чем на 40% значений подшкал боли у 27 (45%), скованности – у 32 (53%), функциональной недостаточности – у 27 (45%) пациентов. При этом следует отметить, что на момент включения в исследование медиана длительности заболевания составила 56,5 мес. (4,7 года). Учитывая, что значительное внимание в современном практическом здравоохранении уделяется параметрам, которые оценивает сам больной, и возможностям достижения оптимального самочувствия пациента и его удовлетворенности лечением, проводилась оценка параметра PASS: к 10-му дню лечения ЭТК положительный PASS отмечен большинством больных (n=58; 97%) [22, 23]. Особенно обращает на себя внимание мультиморбидность пациентов с ОА, поскольку зачастую она существенно влияет на тактику ведения

Таблица 1. Структура и частота нежелательных явлений

| № | Степень тяжести | Связь с препаратом | По органам и системам | Проявление   | Исходы                        | Привело к отмене препарата |
|---|-----------------|--------------------|-----------------------|--|-------------------------------|----------------------------|
| 1 | Легкая          | Не связано         | ЖКТ                   | Нарушение функции кишечника (диарея, запор, метеоризм) | Выздоровление без последствий | Нет                        |
| 2 | Легкая          | Возможно, связано  | ЖКТ                   | Симптомы ГЭРБ (изжога, отрыжка)                        | Выздоровление без последствий | Нет                        |
| 3 | Легкая          | Не связано         | ЖКТ                   | Диспепсия (боль в желудке, тошнота, слабость)          | Выздоровление без последствий | Нет                        |
| 4 | Легкая          | Не связано         | ЦНС                   | Головокружение   | Выздоровление без последствий | Нет                        |

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЦНС – центральная нервная система

и выбор терапии [24, 25]. Так, у пациентов, принимающих антикоагулянты, допустимо использовать лишь селективный ингибитор ЦОГ-2, который не увеличивает риск кровотечения. У пациентов с явлениями гастрита и/или диспепсией также следует предпочесть селективный ингибитор ЦОГ-2, в некоторых случаях – в комбинации с ингибитором протонной помпы [5]. Настоящим исследованием вновь продемонстрирована высокая частота сопутствующей патологии среди больных ОА (55%), что согласуется с данными других авторов. У 79% наших пациентов диагностирована артериальная гипертензия, у 25% – гастрит, у 9% – язвенная болезнь, у 33% – ожирение [26–28]. Анализ безопасности короткого курса терапии ЭТК при ОА коленных и тазобедренных суставов выявил у небольшого числа (7%) пациентов НЯ легкой степени, при этом лишь у 1 (1,7%) из 60 пациентов связь с препаратом была отмечена как возможная, у остальных 3 связь с препаратом отсутствовала. Данные результаты важны, поскольку в текущее исследование были включены пациенты с коморбидностью (артериальная гипертензия, язвенная болезнь, гастрит и прочие) и сопутствующей терапией (включая антигипертензивные препараты, ингибиторы протонной помпы, статины), что не привело ни к отмене ЭТК, ни к исключению пациентов из исследования. Стоит подчеркнуть, что 45 (75%) пациентов, получавших ЭТК, отметили переносимость как отличную, 14 (23%) – как хорошую. Врачи считали переносимость отличной у 42 (70%) пациентов, хорошей – у 17 (28%). Схожие выводы были сделаны в зарубежных исследованиях, демонстрирующих высокий профиль безопасности

и переносимости ЭТК даже при длительном и регулярном использовании, а также у лиц с предшествующей гиперчувствительностью к НПВП [29, 30].

### Заключение

Наблюдательное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности ЭТК при ОА различной локализации «Эторикокиб (Долококс) Наблюдательное Исследование (ЭДОНИС)» показало, что ЭТК является фармакотерапевтическим средством, обладающим высокой эффективностью в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов при коротком курсе терапии в течение 10 дней. Хорошая переносимость, низкий риск НЯ, быстрое развитие ожидаемого терапевтического эффекта позволяют врачам применять короткие курсы ЭТК для лечения ОА в реальной клинической практике.

### Конфликт интересов

Статья спонсируется компанией «Др. Реддис». 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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Luksameesate P, Tanavalee A, Taychakhoonavudh S. An economic evaluation of knee osteoarthritis treatments in Thailand. *Front Pharmacol*. 2022;13:926431. doi: 10.3389/fphar.2022.926431
- DiMartino SJ, Gao H, Eng S, Valenzuela G, Fuerst T, Emeremni C, et al. Efficacy and safety of fasinumab in an NSAID-controlled study in patients with pain due to osteoarthritis of the knee or hip. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025;26(1):192. doi: 10.1186/s12891-025-08402-8
- Tiegs-Heiden CA, Long Z, Lu A, Gorny KR, Hesley GK. Osteoarthritis-related knee pain: MRI-guided focused ultrasound ablation treatment. *Int J Hyperthermia*. 2025;42(1):2451686. doi: 10.1080/02656736.2025.2451686
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. doi: 10.1001/jama.2020.22171
- Ashford S, Williard J. Osteoarthritis: A review. *Nurse Pract*. 2014;39(5):1–8. doi: 10.1097/01.NPR.0000445886.71205.c4
- Ni R, Guo XE, Yan C, Wen C. Hemodynamic stress shapes subchondral bone in osteoarthritis: An emerging hypothesis. *J Orthop Translat*. 2021;32:85–90. doi: 10.1016/j.jot.2021.11.007
- Meurot C, Jacques C, Martin C, Sudre L, Breton J, Rattenbach R, et al. Targeting the GLP-1/GLP-1R axis to treat osteoarthritis: A new opportunity? *J Orthop Translat*. 2022;32:121–129. doi: 10.1016/j.jot.2022.02.001
- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: A Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:1711–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3
- Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, Takahashi D, Endo T, Matsumae G, et al. Low-grade inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Cellular and molecular mechanisms and strategies for future therapeutic intervention. *Biomedicines*. 2022;10(5):1109. doi: 10.3390/biomedicines10051109
- Chen D, Kim DJ, Shen J, Zou Z, O’Keefe RJ. Runx2 plays a central role in osteoarthritis development. *J Orthop Translat*. 2019;23:132–139. doi: 10.1016/j.jot.2019.11.008
- Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):15–24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1
- Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: Systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962–972. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135
- Liu P, Gu L, Ren L, Chen J, Li T, Wang X, et al. Intra-articular injection of etoricoxib-loaded PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric nanoparticles attenuates osteoarthritis progression. *Am J Transl Res*. 2019;11(11):6775–6789.
- Meera M. Recent advances in the pharmacotherapy of osteoarthritis. *Res Results Pharmacol*. 2022;8(4):167–174.
- Latourte A, Richette P. Inhibition of ADAMTS-5: The right target for osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):175–177. doi: 10.1016/j.joca.2021.09.012
- da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: Network meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321
- Curtis SP, Bockow B, Fisher C, Olaleye J, Compton A, Ko AT, et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks:

- A double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:58. doi: 10.1186/1471-2474-6-58
19. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798
  20. McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): A review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum.* 2001;45(5):453-461.
  21. Daste C, Abdoul H, Foissac F, Lefèvre-Colau MM, Poiraudreau S, Rannou F, et al. Patient acceptable symptom state for patient-reported outcomes in people with non-specific chronic low back pain. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(1):101451. doi: 10.1016/j.rehab.2020.10.005
  22. Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ, Потапова АС, Филатова ЕС, Хлабошина ВН, Амирджанова ВН, и др. Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента! *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):361-368. [Polishchuk EYu, Karateev AE, Potapova AS, Filatova ES, Khlaboshchina VN, Amirjanova VN, et al. Need to assess the effect of therapy? Ask the patient! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(3):361-368 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-361-368
  23. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Нестеренко ВА. «Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология.* 2020;14(2):90-96. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzanova VN, Filatova ES, Nesterenko VA. «I am getting better» and «I feel good»: Searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):90-96 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96
  24. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН, Ивашкин ВТ, Чичасова НВ, Алексеева ЛИ, и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015;(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern Rheumatology Journal.* 2015;(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
  25. Muckelt PE, Roos EM, Stokes M, McDonough S, Grønne DT, Ewings S, et al. Comorbidities and their link with individual health status: A cross-sectional analysis of 23,892 people with knee and hip osteoarthritis from primary care. *J Comorb.* 2020;10:2235042X20920456. doi: 10.1177/2235042X20920456
  26. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008
  27. Kamps A, Runhaar J, de Ridder MAJ, de Wilde M, van der Lei J, Zhang W, et al. Comorbidity in incident osteoarthritis cases and matched controls using electronic health record data. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):114. doi: 10.1186/s13075-023-03086-8
  28. Kamps A, Runhaar J, de Ridder MAJ, de Wilde M, van der Lei J, Zhang W, Occurrence of comorbidity following osteoarthritis diagnosis: A cohort study in the Netherlands. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;31(4):519-528. doi: 10.1016/j.joca.2022.12.003
  29. Balazcs E, Sieper J, Bickham K, Mehta A, Frontera N, Stryczak P, et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):426. doi: 10.1186/s12891-016-1275-5
  30. Pagani M, Bonadonna P, Dama A, Senna GE, Vescovi PP, Antico A. Long-term tolerability of etoricoxib in different types of NSAID-intolerant subjects. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010;42(6):216-220.

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

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

**Акулинушкина Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9321-431X>

**Кабаргина А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8722-2447>

**Шалагина Е.Д.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2366-5855>

# Сравнительный анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования у больных анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом и коксартрозом: предварительные данные ретроспективного исследования

А.О. Дубинин, А.Э. Храмов, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, Е.И. Бялик

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

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

**Контакты:** Дубинин Алексей Олегович, [dr.dubinin@mail.ru](mailto:dr.dubinin@mail.ru)  
**Contacts:** Aleksey Dubinin, [dr.dubinin@mail.ru](mailto:dr.dubinin@mail.ru)

Поступила 04.02.2025  
Принята 29.04.2025

Приблизительно 2,7% всех операций тотального эндопротезирования (ТЭ) суставов выполняется пациентам с воспалительными артритами. Выраженные структурные и функциональные изменения тазобедренных суставов (ТБС) увеличивают риск интра- и послеоперационных осложнений.

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования тазобедренных суставов у больных анкилозирующим спондилитом (АС), ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА).

**Пациенты и методы.** В ретроспективное исследование было включено 170 пациентов с диагнозом АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Для сравнительного анализа из когорты больных РА ( $n=1604$ ) и ОА ( $n=1458$ ) были отобраны лица, сопоставимые по возрасту с больными АС. В предварительный анализ вошли данные о 68 больных с РА и о 52 больных с вторичным коксартрозом (посттравматический и вследствие дисплазии ТБС). Всем пациентам за период с 1998 по 2020 г. было планово выполнено ТЭ ТБС. Среди больных АС преобладали мужчины (80,6%). Возраст составил в среднем  $38,1 \pm 11,3$  года, продолжительность болезни с момента появления первых симптомов –  $17,0 \pm 8,5$  года, длительность боли в ТБС до проведения ТЭ ТБС –  $7,4 \pm 4,8$  года. Большинство пациентов с РА (83,8%) были женщинами. Возраст в среднем составил  $42,8 \pm 9,9$  года, длительность РА от начала заболевания до ТЭ ТБС –  $15,9 \pm 8,6$  года. Длительность боли в ТБС до оперативного лечения ( $5,7 \pm 2,3$  года) была статистически значимо меньше ( $p < 0,05$ ), чем при АС. Среди больных ОА также преобладали женщины (57,7%). Пациенты с ОА на момент проведения ТЭ ТБС были статистически значимо старше больных АС, их возраст составил в среднем  $45,3 \pm 8,4$  года, длительность боли в ТБС –  $6,8 \pm 5,3$  года. Предоперационное функциональное состояние ТБС определяли с помощью модифицированной шкалы Харриса.

**Результаты и обсуждение.** Средний общий счет по шкале Харриса до оперативного лечения при АС был статистически значимо выше, чем при РА, и ниже, чем при ОА:  $38,0 \pm 15,4$ ,  $33,9 \pm 12,7$  и  $44,9 \pm 12,2$  соответственно. По большинству параметров шкалы Харриса пациенты с АС и РА имели сходные показатели. При РА статистически значимо чаще использовалась дополнительная опора, и следующие параметры шкалы Харриса были хуже по сравнению с пациентами с АС: фиксированное приведение, фиксированная внутрь ротация, фиксированная сгибательная контрактура, сгибание ТБС. При АС пациенты статистически значимо чаще, чем при ОА, испытывали выраженную хромоту, проблемы с ходьбой на расстояние, чаще пользовались дополнительной опорой, а также имели более тяжелые анатомические деформации по шкале Харриса.

**Заключение.** Оценка функции по шкале Харриса выявила высокую степень функциональных нарушений ТБС до проведения ТЭ при всех изученных заболеваниях. При этом общий счет по шкале Харриса до оперативного лечения при АС был статистически значимо выше, чем при РА, и ниже, чем при ОА. По большинству параметров, характеризующих функциональные ограничения в ТБС, больные АС и РА имели сходные показатели. Высокая степень структурных и функциональных изменений ТБС до оперативного лечения может потенциально увеличивать риск послеоперационных осложнений, тогда как лучших результатов можно ожидать при исходно более высоких функциональных возможностях.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, остеоартроз, тазобедренный сустав, коксит, тотальное эндопротезирование, шкала Харриса

**Для цитирования:** Дубинин АО, Храмов АЭ, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ, Бялик ЕИ. Сравнительный анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования у больных анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом и коксартрозом: предварительные данные ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):312–317.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL STATUS OF HIP JOINTS BEFORE TOTAL HIP REPLACEMENT IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS, RHEUMATOID ARTHRITIS AND COXARTHROSIS: PRELIMINARY DATA OF A RETROSPECTIVE STUDY

Aleksey O. Dubinin, Alexander E. Khramov, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Evgeny I. Byalik

Approximately 2.7% of all total joint arthroplasties are performed on patients with inflammatory arthritis. Severe structural and functional changes of the hip joints (HJ) increase the risks of intra- and postoperative complications. **The aim** of the study – to carry out a comparative analysis of the functional state of the hip joints before total hip arthroplasty (THA) in patients with ankylosing spondylitis (AS), rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).

**Materials and methods.** A retrospective study included 170 patients diagnosed with AS who met the modified 1984 New York criteria. For comparative analysis, age-matched individuals with AS were selected from the cohort of RA ( $n=1604$ ) and OA ( $n=1458$ ) patients. The preliminary analysis included data on 68 patients with RA and 52 with secondary coxarthrosis (posttraumatic and due to HJ dysplasia). All patients underwent elective THA between 1998 and 2020. Among AS patients, men (80.6%) predominated. The mean age was  $38.1 \pm 11.3$  years, duration of disease from the onset of the first symptoms was  $17.0 \pm 8.5$  years, duration of HJ pain before THA was  $7.4 \pm 4.8$  years. The majority of patients with RA were women (83.8%). The mean age of the patients was  $42.8 \pm 9.9$  years. The mean duration of RA from disease onset to THA HJ was  $15.9 \pm 8.6$  years. The duration of HJ pain before surgical treatment was significantly ( $p < 0.05$ ) less than in AS —  $5.7 \pm 2.3$  years. Women (57.7%) were also predominant among patients with OA. Patients with OA at the time of THA HJ were significantly older than AS patients, their mean age was  $45.3 \pm 8.4$  years. The duration of pain in HJ was  $6.8 \pm 5.3$  years. Preoperative functional state of HJ was determined using the modified Harris scale.

**Results and discussion.** The mean total Harris scale score before surgical treatment in AS was significantly higher than in RA and lower than in OA:  $38.0 \pm 15.4$ ,  $33.9 \pm 12.7$ , and  $44.9 \pm 12.2$ , respectively. In most parameters of the Harris scale, patients with AS had similar indicators with RA patients. The following parameters of the Harris scale were significantly more frequently used in RA and were worse in comparison with AS: fixed adduction, fixed inward rotation, fixed flexion contracture, HJ flexion. Patients with AS were significantly more likely than those with OA to have more severe claudication, problems with distance walking, more frequent use of additional support, and more severe anatomical deformities on the Harris scale.

**Conclusion.** Assessment of function according to the Harris scale revealed a high degree of functional impairment of the HJ before THA in all the studied diseases. The average total score on the Harris scale before surgical treatment in AS was significantly higher than in RA and lower than in OA. According to the majority of parameters characterizing functional limitations in the HJ, AS patients had similar indices with RA patients. A high degree of structural and functional changes in the HJ before surgical treatment may potentially increase the risks of postoperative complications, whereas better results can be expected with initially higher functional capabilities.

**Key words:** ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, hip joint, coxitis, total hip replacement, Harris scale

**For citation:** Dubinin AO, Khramov AE, Dubinina TV, Ilinykh EV, Byalik EI. Comparative analysis of the functional status of hip joints before total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and coxarthrosis: preliminary data of a retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):312–317 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-312-317

Согласно данным E.D. Vorjon и соавт. [1], опубликованным в 2023 г., в настоящее время в Соединенных Штатах Америки ежегодно проводится около 280 000 первичных хирургических операций на тазобедренных суставах (ТБС) и более 50 000 ревизионных вмешательств. При этом ожидается, что потребность в эндопротезировании этих суставов будет продолжать расти с увеличением спроса до 137% к 2030 г. Сходные тенденции наблюдаются и в Российской Федерации. Так, по данным официальной статистики, в 2019 г. у взрослых было выполнено 136 442 эндопротезирования суставов, в том числе ТБС — 56,3%. По сравнению с 2017 г. их количество увеличилось на 16,2% [2]. Повреждение ТБС может не только оказывать отрицательное влияние на функцию вовлеченного сустава, но и потенциально приводить к полной потере двигательной активности: каждый одиннадцатый человек с патологией ТБС становится инвалидом, в то время как при поражениях других суставов — только каждый сотый [3].

При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) выраженные структурные и функциональные изменения суставов обуславливают необходимость проведения эндопротезирования, которое позволяет восстановить утраченные двигательные возможности и существенно снизить боль. Приблизительно 2,7% всех операций тотального эндопротезирования (ТЭ) суставов выполняется пациентам с воспалительными артритами [4]. В большинстве стран наиболее распространенным показанием для проведения ТЭ ТБС был остеоартрит (ОА), частота которого в 2016 г. варьировала от 92,2 до 76,5%, тогда как доля ревматоидного артрита (РА) колебалась в пределах от 0,2 до 2,6% [5]. В то же время в когорте больных ИВРЗ ( $n=271$ ), подвергшихся ТЭ ТБС, лидерами были РА, ювенильный идиопатический артрит и системная красная волчанка: 35,8%, 23,3% и 22,1% соответственно. Частота анкилозирующего спондилита (АС) составила 13,3% [1]. Высказывается предположение о том, что более молодой возраст пациентов и исход-

но худшее функциональное состояние суставов — факторы, связанные с лучшими результатами оперативного лечения за счет большей мотивации пациентов на восстановление [6]. В то же время у больных ИВРЗ выраженные структурные и функциональные изменения увеличивают риск интра- и послеоперационных осложнений, связанных с изменениями костной ткани, внутри- и околосуставными деформациями, слабостью связок: интраоперационных переломов, нестабильности металлофиксаторов и компонентов протеза и др. [3]. Таким образом, лучших результатов можно ожидать, если процесс деструкции не привел к серьезному искажению анатомии сустава или сопутствующим проблемам с мягкими тканями, а следовательно, и к тяжелым функциональным ограничениям [7].

Учитывая малочисленность данных, описывающих функциональное состояние ТБС перед проведением хирургического вмешательства у пациентов с различными ИВРЗ, была поставлена цель — сравнить функциональное состояние тазобедренного сустава до проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом и остеоартритом.

### Пациенты и методы

В ретроспективное исследование было включено 170 пациентов с диагнозом АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Для сравнительного анализа из когорты больных РА ( $n=1604$ ) и ОА ( $n=1458$ ) были отобраны лица, сопоставимые по возрасту с пациентами с АС. В предварительный анализ вошли данные о 68 больных РА и 52 больных вторичным коксартрозом (посттравматическим и вследствие дисплазии ТБС). Всем пациентам за период с 1998 по 2020 г. в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было планово выполнено ТЭ ТБС.

Среди больных АС преобладали мужчины (80,6%). Возраст составил в среднем  $38,1 \pm 11,3$  года, продолжительность болезни с момента появления первых симптомов –  $17,0 \pm 8,5$  года, длительность боли в ТБС до проведения ТЭ ТБС –  $7,4 \pm 4,8$  года. Более подробная характеристика пациентов была представлена ранее [8]. Большинство больных РА были женщинами (83,8%). Возраст в среднем составил  $42,8 \pm 9,9$  года, длительность РА от начала заболевания до ТЭ ТБС –  $15,9 \pm 8,6$  года. Длительность боли в ТБС до оперативного лечения ( $5,7 \pm 2,3$  года) была статистически значимо ( $p < 0,05$ ) меньше, чем при АС. Среди больных ОА также преобладали женщины (57,7%). Пациенты с ОА на момент проведения ТЭ ТБС были статистически значимо старше больных АС, их средний возраст составил  $45,3 \pm 8,4$  года, длительность боли в ТБС –  $6,8 \pm 5,3$  года.

Для определения функционального состояния ТБС использовали модифицированную шкалу Харриса [9], максимальный суммарный счет которой составляет 100 баллов; при этом сумма баллов от 90 до 100 определяет отличную функцию сустава, от 89 до 80 – хорошую, от 79 до 70 – удовлетворительную, менее 70 – неудовлетворительную. Отдельно анализировался уровень боли в ТБС с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100 мм.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде среднего значения

и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили].

### Результаты

Характеристика состояния ТБС до проведения ТЭ ТБС у больных АС, РА и ОА представлена в таблице 1.

Общий счет по шкале Харриса до оперативного лечения при АС был статистически значимо выше, чем при РА, но ниже, чем при ОА, и составлял в среднем  $38,0 \pm 15,4$ ,  $33,9 \pm 12,7$  и  $44,9 \pm 12,2$  соответственно. Статистически значимых различий между группами по интенсивности боли по шкале Харриса (ВАШ) обнаружено не было.

По большинству параметров, оцениваемых шкалой Харриса, больные АС и РА имели сходные показатели. Статистически значимые различия были выявлены по частоте использования дополнительной опоры, в которой чаще нуждались пациенты с РА; также они испытывали большие трудности при одевании. При РА по сравнению с АС были хуже следующие параметры шкалы Харриса: фиксированное приведение, фиксированная внутрь ротация, фиксированная сгибательная контрактура, сгибание ТБС.

Пациенты с АС статистически значимо чаще, чем при ОА, испытывали выраженную хромоту, проблемы с ходьбой на расстояние, чаще пользовались дополнительной опорой, а также имели более тяжелые анатомические деформации по шкале Харриса.

**Таблица 1.** Сравнительная оценка состояния тазобедренного сустава до проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом и остеоартритом

| Параметры  | АС (n=170)                 | РА (n=68)                   | ОА (n=52)                    |
|--|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Общий счет по шкале Харриса, $M \pm \sigma$  | $38,0 \pm 15,4$            | $33,9 \pm 12,7^*$           | $44,9 \pm 12,2^{**}$         |
| Интенсивность боли по ВАШ (мм), $M \pm \sigma$   | $15,6 \pm 8,4$             | $13,5 \pm 5,4$              | $16,9 \pm 6,1$               |
| Хромота (отсутствует/слабая/умеренная/сильная), %  | 2,4/11,8/42,9/42,9         | 0/7,4/45,6/47,1             | 0/19,2/53,8/26,9**           |
| Ходьба на расстояние (ходит на неограниченные расстояния/проходит 6 кварталов/проходит 2–3 квартала/передвигается только по квартире/прикован к кровати или инвалидной коляске), % | 4,1/27,1/45,2/21,2/2,4     | 2,4/21,7/44,7/27,1/4,1      | 23,1/42,3/28,8/5,8/0**       |
| Дополнительная опора (отсутствует/трось для длительной прогулки/трось большую часть времени/один костыль/две трости/два костыля), %  | 30,6/5,3/4,1/29,4/4,1/26,5 | 19,1/2,9/16,2/5,9/7,4/48,5* | 19,1/5,7/34,6/1,9/5,7/15,4** |
| Одевание обуви (без затруднений/с трудом/невозможно), %  | 4,7/65,9/29,4              | 0/42,6/57,4*                | 1,9/76,9/21,2                |
| Пользование городским транспортом (да/нет), %  | 25,3/74,7                  | 14,7/85,3                   | 7,7/92,3**                   |
| Фиксированное приведение ( $<10^\circ / >10^\circ$ ), %  | 70,0/30,0                  | 95,6/4,4*                   | 90,4/9,6**                   |
| Фиксированная внутрь ротация при разгибании ( $<10^\circ / >10^\circ$ ), %   | 77,1/22,9                  | 98,5/1,5*                   | 94,2/5,8**                   |
| Разница в длине конечностей меньше чем 3 см (да/нет), %  | 16,5/83,5                  | 25,0/75,0                   | 30,8/69,2                    |
| Фиксированная сгибательная контрактура ( $<30^\circ / >30^\circ$ ), %  | 60,6/39,4                  | 79,4/20,6*                  | 69,2/30,8                    |
| Сгибание ( $>90^\circ / <90^\circ$ ), %  | 4,2/95,8                   | 16,2/83,8*                  | 19,2/80,8**                  |
| Отведение ( $>15^\circ / <15^\circ$ ), %   | 20,6/79,4                  | 11,8/88,2                   | 23,1/76,9**                  |
| Приведение ( $>15^\circ / <15^\circ$ ), %  | 2,9/97,1                   | 1,5/98,5                    | 5,7/94,3**                   |
| Внутренняя ротация ( $>15^\circ / <15^\circ$ ), %  | 1,8/98,2                   | 0/100                       | 0/100**                      |
| Наружная ротация ( $>30^\circ / <30^\circ$ ), %  | 0/100                      | 0/100                       | 0/100                        |

**Примечание:** АС – анкилозирующий спондилит; РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; \* – различия между анкилозирующим спондилитом и ревматоидным артритом статистически значимы при  $p < 0,05$ ; \*\* – различия между анкилозирующим спондилитом и остеоартритом статистически значимы при  $p < 0,05$

## Обсуждение

Первичные и ревизионные операции ТЭ суставов широко признаны как высокоэффективные способы лечения рефрактерных к консервативной терапии, симптоматических заболеваний ТБС [5]. Несмотря на успехи в лечении, связанные с более широким внедрением базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов, а также наметившиеся тенденции к снижению ежегодного количества ТЭ ТБС при ИВРЗ, воспалительный артрит остается основным показанием для 1–3% первичных ТЭ [10, 11]. Следует отметить, что уменьшение потребности в ТЭ крупных суставов, в частности при РА, связано со значительным снижением активности болезни, улучшением функционального статуса больных и увеличением возраста на момент проведения оперативного вмешательства [10, 11]. Распространенность клинического поражения ТБС при АС, по данным различных исследований, составляет от 24 до 36%, рентгенологических признаков коксита – от 9 до 22% [12]. В России его частота достигает 56%, а на ранних стадиях заболевания – 24% [13]. В предыдущих исследованиях сообщалось, что раннее начало и преимущественно осевой характер АС связаны с операцией по замене ТБС, в которой нуждаются до 8% пациентов [13], а при длительности заболевания более 30 лет частота ТЭ увеличивается до 25%. По данным ряда работ, при АС, в отличие от РА, количество ТЭ ТБС не снизилось, а наоборот, увеличилось на 40% [12], что, вероятно, в целом связано с улучшением диагностики данного заболевания за последние десятилетия. Отмечена стойкая тенденция к постоянному росту потребности в ТЭ и при ОА [11].

Обращает на себя внимание тот факт, что демографические тенденции в области ТЭ суставов при РА сходны с таковыми при ОА. Так, за пятнадцатилетний период наблюдения средний возраст больных РА на момент проведения хирургического вмешательства увеличился с  $63,4 \pm 12,7$  до  $64,9 \pm 12,8$  года, приближаясь к среднему возрасту пациентов при проведении ТЭ суставов при ОА ( $69,0 \pm 12,0$  лет). При этом в группе РА частота ТЭ значительно быстрее снижалась среди пациентов  $\leq 44$  лет по сравнению с больными старших возрастных групп. За этот же период средний возраст пациентов со спондилоартритом на момент проведения ТЭ ТБС увеличился на 6 лет (с  $54,3 \pm 16,1$  до  $60,4 \pm 13,9$  года). Наибольший прирост (в среднем на 3,7% в год) был отмечен в возрастной категории 45–65 лет [4]. В исследовании, проведенном Е.А. Schnaser и соавт. [14], средний возраст пациентов с ОА, РА и АС на момент хирургического лечения составил 66, 63 и 53 года соответственно. В настоящем исследовании больные АС, РА и ОА были значительно моложе, чем в представленных работах; их средний возраст составил  $38,1 \pm 11,3$ ,  $42,8 \pm 9,9$  и  $45,3 \pm 8,4$  года соответственно. Возраст пациентов с АС и РА статистически значимо не различался, тогда как больные ОА на момент проведения ТЭ ТБС были статистически значимо старше пациентов с АС. Возрастные различия, зафиксированные в группах РА и ОА по сравнению с вышеприведенными исследованиями, обусловлены особенностями формирования выборки в нашей работе, тогда как существенную разницу, обнаруженную при АС, по-видимому, можно объяснить более тяжелым поражением ТБС в российской популяции больных. В то же время наши результаты совпадают с данными обзора литературы, проведенного

K.W. Morse и соавт. [15], посвященного вопросам эндопротезирования при воспалительных артритах, в котором средний возраст пациентов с АС колебался в диапазоне 29,4–30,2 года, а при РА составил 43,1 года.

Интересно, что пациентам с РА оперативное лечение требовалось на несколько лет раньше (в среднем через  $5,7 \pm 2,3$  года от момента появления боли в ТБС), чем больным АС и ОА ( $7,4 \pm 4,8$  и  $6,8 \pm 5,3$  года соответственно). По-видимому, большую роль в этом играет более частое применение системной терапии глюкокортикоидами при РА [11].

Оценка ТБС по шкале Харриса часто используется для определения тяжести функциональных нарушений этих суставов как в научных работах, так и в реальной практике; она показала высокую валидность и надежность [16]. К настоящему времени опубликовано ограниченное количество работ, в которых анализировалось функциональное состояние ТБС до и после оперативного вмешательства у больных ИВРЗ. Так, по материалам обзора литературы, объединившего результаты 5 исследований по типу «случай-контроль», общий счет по шкале Харриса при РА варьировал в пределах 42,0 и 45,6 балла, а при АС – 36,4 и 50,6 балла, что, как было отмечено ранее, соответствует неудовлетворительной функции ТБС [15]. При диспластическом коксартрозе средний счет по шкале Харриса в преоперационном периоде составил  $35,6 \pm 6,86$  балла [17], тогда как при первичном коксартрозе разброс данных составил от  $24,5 \pm 10,3$  [18] до  $58,3 \pm 9,1$  балла [19]. Общий счет по шкале Харриса в нашей когорте больных с АС совпал с оценкой функции ТБС, приведенной в работе R. Malhotra и соавт. [20], – 36,4 балла, в то время как при РА он был существенно ниже, а при ОА в целом соответствовал ранее полученным данным.

При сравнении общего счета по шкале Харриса между изученными группами пациентов оказалось, что до оперативного лечения при АС он был статистически значимо выше, чем при РА, и ниже, чем при ОА:  $38,0 \pm 15,4$ ,  $33,9 \pm 12,7$  и  $44,9 \pm 12,2$  балла соответственно. Таким образом, по нашим данным, перед проведением ТЭ пациенты с ИВРЗ имели худшее функциональное состояние ТБС, чем больные ОА. Собственные результаты отличаются от ранее полученных данных. В частности, в исследовании R. Malhotra и соавт. [20] пациенты с РА имели значительно ( $p < 0,02$ ) более высокие средние показатели общего счета по шкале Харриса до операции (45,56) по сравнению с пациентами с АС (36,4). По-видимому, различия связаны с меньшей численностью включенных больных в работе индийских авторов. Вместе с тем в исследовании G.G. Ram и соавт. [16] при анализе разницы в дооперационном счете по шкале Харриса при РА и ОА также было выявлено худшее функциональное состояние ТБС при РА по сравнению с ОА – 35 и 49 баллов соответственно. Интересными представляются данные иранских исследователей, которые изучили среднесрочные результаты бесцементного ТЭ ТБС у пациентов с остеолизом головки бедренной кости (ОНГБК) и первичным коксартрозом [18]. Несмотря на существенную разницу в возрасте пациентов, который при ОНГБК составил в среднем  $32,0 \pm 6,0$  лет, а при ОА –  $59,6 \pm 2,2$  года ( $p < 0,001$ ), средние показатели шкалы Харриса были одинаково низкими в обеих группах:  $27,5 \pm 13,7$  и  $24,5 \pm 10,3$  балла соответственно. При этом оценка по шкале Харриса при коксартрозе была практически в 2 раза ниже, чем в нашей работе. Мы можем

предположить, что старшая возрастная категория больных ОА, подвергающихся ТЭ ТБС, имеет худшее функциональное состояние суставов, что необходимо учитывать в реальной практике. Наши предположения подтверждают результаты исследования Н. Atalar и соавт. [17], в котором предоперационный счет шкалы Харриса у больных диспластическим коксартрозом (средний возраст  $50,7 \pm 11,7$  года) составил в среднем  $35,6 \pm 6,86$  балла.

При АС, РА и ОА все пациенты имели различной степени тяжести функциональные ограничения ТБС. Однако при АС статистически значимо чаще, чем при ОА, обнаруживалась выраженная хромота, проблемы с ходьбой на расстояние, использование дополнительной опоры, а также более тяжелые анатомические деформации ТБС по шкале Харриса. В то же время по большинству параметров больные АС и РА имели сходные показатели. Различия касались частоты использования дополнительной опоры и одеваания. Эти показатели были хуже при РА. Также при РА по сравнению с АС наблюдалось более выраженное нарушение движений в ТБС (фиксированное приведение, фиксированная внутрь ротация, фиксированная сгибательная контрактура, сгибание).

Наши данные сопоставимы с материалами исследований, в которых изучались функциональные возможности перед ТЭ ТБС у больных с АС и РА, свидетельствующими об исходно низком уровне функции сустава [15].

### Заключение

Оценка по шкале Харриса показала высокую степень функциональных нарушений ТБС до проведения ТЭ

при всех изученных заболеваниях. При этом общий счет по шкале Харриса до оперативного лечения при АС был статистически значимо выше, чем при РА, и ниже, чем при ОА.

По большинству параметров, характеризующих функциональные ограничения в ТБС, больные АС и РА имели сходные показатели. Однако при РА наблюдалось более выраженное, чем при АС, нарушение движений в ТБС (фиксированное приведение, фиксированная внутрь ротация, фиксированная сгибательная контрактура, сгибание).

Высокая степень структурных и функциональных изменений ТБС до оперативного лечения может потенциально увеличивать риск послеоперационных осложнений, тогда как лучших результатов можно ожидать при исходно более высоких функциональных возможностях.

*Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 123041800014-0 «Прогнозирование течения ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита после тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава на основе изучения клинических, генетических и иммунологических и гистологических параметров».*

### 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. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Borjon ED, Barba LDM, Juan VM, Jirjis MSG, Hazel HRC, Estrada JJG. 20-year experience in total primary hip arthroplasty in patients under 50 years with inflammatory rheumatic diseases: Functional results, complications and survival. *J Orthop Res Ther.* 2023;8:1286. doi: 10.29011/2575-8241.001286
- Еськин НА (ред.), Андреева ТМ, Огрызко ЕВ, Попова ММ (сост.). Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2018 году. *Сборник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»*. М.;2019. [Eskin NA (ed.), Andreeva TM, Ogryzko EV, Popova MM (compiled). Injuries, orthopedic morbidity, state of traumatological and orthopedic care for the population of Russia in 2018. *Collection of the National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov*. Moscow;2019 (In Russ.)].
- Ершов АС, Волокитина ЕА. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных ревматоидным артритом. *Уральский медицинский журнал.* 2022;21(2):26-37. [Ershov AS, Volokitina EA. Hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Ural Medical Journal.* 2022;21(2):26-37 (In Russ.)]. doi: 10.52420/2071-5943-2022-21-2-26-37
- Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, Goodman SM, Figgie MP, Mandl LA. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1432-1439. doi: 10.1002/art.38384
- Abdelaal MS, Restrepo C, Sharkey PF. Global perspectives on arthroplasty of hip and knee joints. *Orthop Clin North Am.* 2020;51(2):169-176. doi: 10.1016/j.ocl.2019.11.003
- Dempsey KE, Collins JE, Ghazinouri R, Alcantara L, Thornhill TS, Katz JN. Associations between preoperative functional status and functional outcomes of total joint replacement in the Dominican Republic. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(10):1802-1808. doi: 10.1093/rheumatology/ket180
- Simmen BR, Bogoch ER, Goldhahn J. Surgery insight: Orthopedic treatment options in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(5):266-273. doi: 10.1038/ncprheum0767
- Дубинин АО, Храмов АЭ, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ, Бялик ЕИ. Интраоперационная картина поражения тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите: данные ретроспективного анализа. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):594-598. [Dubinin AO, Khramov AE, Dubinina TV, Ilinykh EV, Byalik EI. Intraoperative picture of hip joint lesion in ankylosing spondylitis: Data from a retrospective analysis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(5):594-598 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-598
- Дубинин АО, Храмов АЭ, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ, Бялик ЕИ. Анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования у больных анкилозирующим спондилитом: данные ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(5):618-623. [Dubinin AO, Khramov AE, Dubinina TV, Ilinykh EV, Byalik EI. Analysis of the functional state of the hip joints before total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis: Data from a retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(5):618-623 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-618-623
- Wooster BM, Kennedy NI, Dugdale EM, Sierra RJ, Perry KI, Berry DJ, et al. Contemporary outcomes of primary total hip arthroplasty in patients with inflammatory arthritis. *Bone Joint J.* 2023;105-B(7):768-774. doi: 10.1302/0301-620X.105B7.BJJ-2023-0220.R1

11. Хлабошина ВН, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Макаров МА. Тотальное эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов при ревматоидном артрите: тенденция настоящего времени. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):227-236. [Khlaboshchina VN, Karateev AE, Polishchuk EYu, Makarov MA. Total knee and hip replacement in rheumatoid arthritis: A current trend. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):227-236 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-227-236
12. Jeong H, Eun YH, Kim IY, Kim H, Lee J, Koh EM, et al. Characteristics of hip involvement in patients with ankylosing spondylitis in Korea. *Korean J Intern Med*. 2017;32(1):158-164. doi: 10.3904/kjim.2015.229
13. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш. Взаимоотношения разных методов визуализации поражения тазобедренных суставов у больных с аксиальным спондилоартритом в ходе двухлетнего наблюдательного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):38-44. [Agafonova EM, Erdes SH. Relationship between different methods of visualization of hip joint lesions in patients with axial spondyloarthritis during a two-year observational study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):38-44 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-38-44
14. Schnaser EA, Browne JA, Padgett DE, Figgie MP, D'Apuzzo MR. Perioperative complications in patients with inflammatory arthropathy undergoing total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(10):2286-2290. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.023
15. Morse KW, Su EP. Hip resurfacing arthroplasty for patients with inflammatory arthritis: A systematic review. *Hip Int*. 2018;28(1):11-17. doi: 10.5301/hipint.5000558
16. Ram GG, Thamodaran B, Ashok TR, Perumal S, Varthi VP. Analysis of functional and radiological outcome of total hip replacements in rheumatoid and osteoarthritis patients. *Open J Rheumatol Autoimmun Dis*. 2013;3:246-250. doi: 10.4236/ojra.2013.34038
17. Atalar H, Baymurat AC, Kaya İ, Tokgöz MA, Tolunay T, Arıkan ŞM. Total hip arthroplasty in patients with coxarthrosis due to developmental dysplasia of the hip: Is fixation of the subtrochanteric osteotomy necessary? *Jt Dis Relat Surg*. 2023;34(3):605-612. doi: 10.52312/jdrs.2023.1091
18. Moharrami A, Mirghaderi SP, Marzban S, Moazen-Jamshidi SMM, Shakoor D, Mortazavi SMJ. Total hip arthroplasty via direct anterior approach for osteonecrosis; comparison with primary hip osteoarthritis in a mid term follow up. *J Clin Orthop Trauma*. 2022;34:102042. doi: 10.1016/j.jcot.2022.102042
19. Osawa Y, Seki T, Takegami Y, Kusano T, Makida K, Ishiguro N. Cementless total hip arthroplasty for osteonecrosis and osteoarthritis produce similar results at ten years follow-up when matched for age and gender. *Int Orthop*. 2018;42(7):1683-1688. doi: 10.1007/s00264-018-3987-7
20. Malhotra R, Kannan A, Kumar V, Nagaraj C, Marimuthu K, Khatri D. Hip resurfacing arthroplasty in inflammatory arthritis: A 3- to 5-year follow-up study. *J Arthroplasty*. 2012;27(1):15-20. doi: 10.1016/j.arth.2011.02.016

**Дубинин А.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9070-8525>

**Храмов А.Э.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2198-1229>

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

**Ильиных Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

**Бялик Е.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

# Приобретенная гемофилия у пациентки с системной красной волчанкой: описание клинического наблюдения

С.А. Алексеева<sup>1</sup>, Н.И. Зозуля<sup>2</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России 125167, Российская Федерация, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>National Medical Research Center for Hematology 125167, Russian Federation, Moscow, Novy Zykovsky road, 4

**Контакты:**  
Решетняк Татьяна  
Магомедалиевна,  
[reshetnyak.tatjana@yandex.ru](mailto:reshetnyak.tatjana@yandex.ru)  
**Contacts:** Tatiana  
Reshetnyak,  
[reshetnyak.tatjana@yandex.ru](mailto:reshetnyak.tatjana@yandex.ru)

Поступила 26.08.2024  
Принята 29.04.2025

Приобретенная гемофилия (ПГ) — редкое заболевание, развивающееся в результате синтеза антител к эндогенному VIII, редко — к IX фактору свертывания крови. Клиническим проявлением ПГ являются спонтанные кровотечения. Данное заболевание чаще развивается у пациентов старшего возраста и в 50% случаев отмечается при злокачественных новообразованиях и аутоиммунных ревматических заболеваниях. В данной статье описан клинический случай: ПГ, дебютировавшая незадолго до манифестации системной красной волчанки.

**Ключевые слова:** приобретенная гемофилия, системная красная волчанка, спонтанные кровотечения, аутоантитела

**Для цитирования:** Алексеева СА, Зозуля НИ, Решетняк ТМ. Приобретенная гемофилия у пациентки с системной красной волчанкой: описание клинического наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):318–323.

## ACQUIRED HEMOPHILIA IN PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CLINICAL CASE REPORT

Sofya A. Alekseeva<sup>1</sup>, Nadezhda I. Zozulya<sup>2</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>1</sup>

Acquired hemophilia is a rare disease that develops because of the synthesis of antibodies to endogenous VIII blood clotting factor. The most common symptom of acquired hemophilia is spontaneous bleeding. Acquired hemophilia is observed more frequently in older population and in 50% is secondary to malignant tumors and autoimmune rheumatic diseases. In this article, we present a clinical case of autoimmune hemophilia that developed shortly before the onset of systemic lupus erythematosus.

**Key words:** acquired hemophilia, systemic lupus erythematosus, spontaneous bleeding, autoantibodies

**For citation:** Alekseeva SA, Zozulya NI, Reshetnyak TM. Acquired hemophilia in patient with Systemic lupus erythematosus: Clinical case report. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):318–323 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-318-323

### Введение

Приобретенная гемофилия (ПГ) — редкое аутоиммунное заболевание, развивающееся в результате синтеза антител к эндогенному VIII, реже — к IX фактору свертывания крови (F). Клиническим проявлением ПГ являются спонтанные кровотечения. Частота ПГ варьирует от 0,3 (в возрастной группе 16–64 лет) до 15 (в возрастной группе старше 85 лет) на 1 000 000 в год [1]. Казуистически редко ПГ дебютирует до 16 лет [2]. ПГ может возникать в послеродовом периоде, при злокачественных новообразованиях (ЗНО), на фоне терапии некоторыми лекарственными препаратами, при аутоиммунных заболеваниях, а также на фоне полного здоровья. В литературе описаны случаи ПГ при таких аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), гигантоклеточный артериит, дерматомиозит/полимиозит и болезнь Шегрена (БШ) [3]. При СКВ аутоантитела, нарушающие функционирование FVIII, возникают очень редко: отмечено 10 случаев из 215 пациентов с ПГ за 10 лет наблюдения [4].

Из-за низкой распространенности ПГ редко диагностируется своевременно. Низкая

осведомленность может стать причиной несвоевременного и некорректного лечения, критически важного для купирования жизнеугрожающих кровотечений. Вследствие расширения терапевтических возможностей и накопления опыта ведения таких пациентов смертность от кровотечений при ПГ снизилась с 20% до 3–9% [5–7]. В данной статье описан случай ПГ у больной СКВ с синдромом Шегрена (СШ). При приобретенной гемофилии отсутствует прямая связь между результатами лабораторных исследований и клиническими проявлениями, что определяется кинетикой взаимодействия аутоантител с FVIII. Встречается «ложное» *in vitro* снижение активности факторов внутреннего пути (FIX, FXI и FXII), ассоциированное с эффектом «быстродействующего» ингибитора в высоких титрах [5].

### Описание клинического наблюдения

Пациентка П., 33 года, госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой впервые в феврале 2024 г. с жалобами на появление спонтанных гематом, утреннюю скованность в мелких суставах кистей и проявления синдрома Рейно. Ранее геморрагических

симптомов не отмечалось. У родственников также не наблюдалось эпизодов спонтанных и жизнеугрожающих кровотечений; у пациентки есть сын — здоров. У деда по материнской линии в анамнезе тромбоз. Менструальный цикл сохранен: менархе в 14 лет; цикл регулярный; менструации каждые 28 дней длительностью от 3 до 6 дней, умеренные (до 5 прокладок normal); беременность — 1, роды — 1.

Из анамнеза заболевания: дебют в ноябре 2022 г. (в возрасте 31 года) с появления спонтанных экхимозов и подкожных гематом на коже конечностей. Пациентка консультирована гематологами по месту жительства, медицинская документация не предоставлена, терапия не получала. В июле 2023 г. впервые отметила увеличение шейных, подключичных, подмышечных и паховых лимфоузлов. Консультирована гематологом, онкологом, рекомендовано динамическое наблюдение. 02.10.2023 в связи с сохранением лимфаденопатии проведена тонкоигольная аспирационная биопсия подмышечных лимфоузлов с двух сторон — выявлена выраженная лимфоидная инфильтрация; клетки с признаками атипии не обнаружены; данных, свидетельствующих о ЗНО, не получено. В месте пункции развилась гематома. С октября 2023 г. пациентка отмечала появление скованности и припухлости мелких суставов кистей, периодической сухости во рту, с ноября 2023 г. — изменение цвета пальцев кистей на фоне стресса и холода. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) правой кисти от 30.10.2023 выявлены признаки артрита запястно-пястных, пястно-фаланговых, межфаланговых суставов правой кисти. При лабораторном обследовании обнаружена лейкопения (до  $2,2 \times 10^9/\text{л}$ ) без сдвига в лейкоцитарной формуле при нормальном количестве тромбоцитов и нормальном уровне гемоглобина; протеинурия до 1 г/л, анализ мочи на суточную протеинурию не выполнялся. Были выявлены выраженные гипокоагуляционные нарушения плазменного гемостаза с удлинением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 104,4 с, дефицитом FVII — 0,1% (норма 70–120%), FVIII <5% (тяжелая форма соответствует активности FVIII <1%, средняя — 1–5%, легкая — 5–30%), ингибитора FVIII — 250 БЕ (единицы Бетесда; норма 0–0,6), FIX — 0,2% (норма 65–150), FXI — 0,4% (норма 67–127), FXII — 0,3% (норма 67–143). При иммунологическом анализе крови выявлен антинуклеарный фактор (АНФ) на клетках HEp-2 1/5120, ядерный гранулярный тип свечения. 10.01.2024 пациентка консультирована врачом-гематологом в ФГБУ «НИИЦ гематологии» Минздрава России; диагноз: ПГ аутоиммунного генеза, рекомендована консультация в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для уточнения диагноза. На момент госпитализации сохранялись артралгии, лекарства не принимала.

При осмотре отмечалось наличие подкожных гематом в районе предплечий и бедер, различной давности. Периферические суставы внешне не были изменены, экссудативных изменений в них не было, однако пациентка отмечала кратковременные сгибательные контрактуры суставов кистей по утрам, которые проходили самостоятельно. Органы без видимой патологии. Артериальное давление (АД) на обеих руках в положении сидя — 124/72 мм рт. ст. Дизурических явлений не отмечала. Периферических отеков не было.

В клиническом анализе крови выявлена лейкопения (до  $2,2 \times 10^9/\text{л}$ ), без сдвига в лейкоцитарной формуле при нормальном количестве тромбоцитов и нормальном

уровне гемоглобина. В клиническом анализе мочи: эритроцитурия (10–12 в поле зрения), протеинурия (0,58 г/л); в анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты (4500), эритроциты (22000); протеинурия 0,89 г/сут. При проведении коагулограммы выявлены гипокоагуляционные нарушения в виде изолированного удлинения АЧТВ (99,5 с). В иммунологическом анализе крови обнаружен высокий титр АНФ — 1/2560, крапчатого свечения; положительная прямая проба Кумбса ++ без ретикулоцитоза; гипокомплементемия С3 — 0,34 г/л (норма 0,9–1,8 г/л), С4 0.019 г/л (норма 0,1–0,4 г/л). Обнаружены антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) — 292,9 МЕ/мл (норма 0–100 МЕ/мл), антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) — 100,0 Ед/мл, антитела к La/SSB (анти-La/SSB) — 56,1 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антицентромерные антитела (АЦА) — 113,3 Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл), гипергаммаглобулинемия — 24,40 г/л, общий белок — 76 г/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕПІ — 82,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Проведение биопсии почки было временно противопоказано из-за высокого риска развития кровотечения.

При рентгенологическом исследовании кистей и стоп выявлены признаки отека мягких тканей. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК): начальные интерстициальные изменения в обоих легких; единичные мелкие участки парасептальной эмфиземы. При сиалографии получено 2,0 мл слюны с незначительным количеством взвеси. При сиалографии выявлены признаки паренхиматозного сиалоаденита (поздняя стадия). Ультразвуковое исследование слюнных желез: признаки паренхиматозного сиалоаденита.

На основании полученных данных была установлена СКВ, хроническое течение, с поражением почек (нефрит), суставов (артрит/артралгии), гематологическими нарушениями (лейкопения, Кумбс-позитивная анемия, дефицит FVIII, FIX, FXI, FXII) и иммунологическими нарушениями (анти-дсДНК, гипокомплементемия по С3, С4, АНФ+), высокая активность (оценка по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 17 баллов), индекс повреждения (ИП) — 0. СШ с поражением слюнных желез (паренхиматозный сиалоаденит), легких (интерстициальные изменения), иммунологические нарушения (АНФ+, анти-Ro/SSA+, анти-La/SSB+, АЦА+), ESSDAI (EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) Sjögren's syndrome disease activity index) — 8 баллов. Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [8], диагноз СШ — отечественным критериям 2001 г. [9]; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — M32.1. Для оценки активности СКВ использован индекс SLEDAI-2K [10, 11]. За отсутствие активности СКВ принималось значение SLEDAI-2K 0 баллов, за низкую активность — 1–5 баллов, за среднюю — 6–10 баллов, за высокую — 11–19 баллов, за очень высокую — более 20 баллов [9]. Оценку повреждения органов проводили по ИП SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics)/ACR [12, 13]. Для оценки активности СШ использован индекс ESSDAI [14]. Сопутствующий диагноз: наследственный дефицит FIX (D67), FVIII, легкая степень (D66).

Назначена пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно 250 мг № 3 с переходом на пероральный прием

преднизолона в дозе 10 мг/сут., гидроксихлорохин 200 мг/сут. Низкая доза преднизолона обусловлена нежеланием пациентки принимать глюкокортикоиды. Во время стационарного лечения у пациентки развился геморрагический вулит. Учитывая высокий риск жизнеугрожающего кровотечения, высокую активность СКВ (SLEDAI-2K – 17 баллов) с поражением почек и наличие факторов неблагоприятного прогноза по СШ (генерализованная лимфаденопатия, лейкопения, гипергаммаглобулинемия), 27.02.2024 инициирована терапия ритуксимабом 1000 мг с премедикацией метилпреднизолоном 500 мг и хлоропирамином 20 мг – инфузию перенесла удовлетворительно, нежелательных явлений (НЯ) не зафиксировано.

На 3-и сутки после инфузии ритуксимаба пациентка амбулаторно отметила появление давящей боли в затылочной области, крапивницы с небольшим зудом и подъем температуры до 38,7 °С с ознобом в течение суток. Данное состояние пациенткой было расценено как НЯ на гидроксихлорохин, в связи с чем препарат самостоятельно отменила, за медицинской помощью не обращалась, НЯ не было зафиксировано. Пациентка самостоятельно уменьшила дозу преднизолона с 10 до 5 мг/сут.

При повторной госпитализации 21.03.2024 пациентка отмечала ухудшение состояния: усиление скованности по утрам в мелких суставах кистей, изменение цвета пальцев рук на холоде и при стрессе, периодически сухость во рту, отек кистей, ноющие боли в голенях. Выполнена вторая инфузия ритуксимаба 1000 мг с премедикацией метилпреднизолоном 500 мг и хлоропирамином 20 мг. В течение суток отмечена НЯ – повышение температуры тела до 38,1 °С, озноб, покраснение и зуд предплечий, лица, кистей, покраснение глаз. В связи с НЯ на ритуксимаб и недостаточной эффективностью проводимой терапии пациентке по месту жительства рекомендован микофенолата мофетил (500 мг/сут. с постепенным увеличением дозы до 2000 мг/сут. через 4 недели), а также продолжение терапии пероральным преднизолоном 10 мг/сут., гидроксихлорохином 200 мг/сут. По организационным причинам (отсутствие препарата в аптечной сети) пациентка начала прием микофенолата мофетила в мае 2024 г. с дозировки 250 мг/сут., постепенно увеличивая дозу до 1000 мг/сут. Из-за респираторных инфекций трижды прерывала прием препарата. В июле 2024 г. отметила ухудшение состояния – появление 7 спонтанных гематом за месяц – на фоне самостоятельного снижения дозы преднизолона до 5 мг/сут. В настоящее время пациентка продолжает терапию преднизолоном 5 мг/сут., микофенолата мофетилем 2 г/сут., гидроксихлорохином 200 мг/сут. Амбулаторно пациентка не отмечает появления новых подкожных гематом (синяков), кровотечений не зафиксировано. В коагулограмме отмечается снижение АЧТВ со 104 с исходно до 56 с; исследование факторов свертывания крови не проводилось.

### Обсуждение

Аутоантитела против специфических факторов свертывания крови FVIII/IX нарушают их связывание, что приводит к кровоизлияниям в кожу, мышцы, желудочно-кишечный тракт и другие участки. Наиболее распространенные сопутствующие заболевания, связанные с ПГ, – ЗНО, инфекции и ревматические заболевания. При ПГ наиболее распространены ингибиторы FVIII, а ингибито-

ры FIX чрезвычайно редки. Возникновение ПГ обусловлено образованием специфических или неспецифических аутоантител к эндогенному FVIII/IX с дальнейшим формированием циркулирующих иммунных комплексов, их элиминацией макрофагальной системой и снижением количества и качества факторов свертывания в плазме [5, 15, 16].

Основным клиническим проявлением ПГ являются кровотечения: подкожные (>80%) и внутримышечные (>40%), желудочно-кишечные (>20%), урогенитальные, внутрибрюшные и другие кровотечения (<10%) [1, 5, 16]. Для ПГ не свойственны гемартрозы, однако в литературе имеются данные о подобных случаях [17,18]. Кровотечения при ПГ часто развиваются спонтанно, и их тяжесть не коррелирует с уровнем факторов свертывания крови или количеством ингибитора [1], поскольку под воздействием антител к FVIII/ IX функция FVII/FIX может быть изменена полностью (тип I) или частично (тип II), а также может остаться неизменной [4]. Антитела блокируют прокоагулянтную активность фактора VIII или IX, и поэтому их называют ингибиторами. Присутствие ингибитора в крови подтверждается с помощью теста Бетесда, результат которого выражается в БЕ. Чем больше концентрация ингибитора в крови, тем больше БЕ. Низким считается титр ингибитора от 0,6 до 5 БЕ, высоким – свыше 5 БЕ. Встречается также бессимптомное течение ПГ, которое может быть обнаружено при профилактическом обследовании, при случайном выявлении удлинения АЧТВ [5, 6]. Важно отметить, что тяжесть ПГ не коррелирует с тяжестью основного ревматического заболевания.

В круг дифференциального поиска при ПГ входят: дефицит других факторов свертывания (в том числе гипопротромбинемия, ассоциированная с наличием волчаночного антикоагулянта (ВА)), присутствие ВА, а также наследственная гемофилия [5]. При проведении дифференциального диагноза с врожденной гемофилией следует помнить, что это наследственное X-сцепленное заболевание, поэтому болеют в основном мужчины. Дебют врожденной гемофилии часто приходится на ранний детский возраст, а типичным клиническим проявлением являются гемартрозы, не свойственные ПГ [1]. Остаточная активность FVIII обычно не обнаруживается при врожденной гемофилии А, но может обнаруживаться при ПГ [4, 19].

Алгоритм диагностики ПГ представлен на рисунке 1.

Диагностику ПГ может осложнять одновременное выявление ингибитора фактора свертывания и ВА [15, 19–21].

Основными задачами терапии ПГ являются остановка кровотечения, элиминация ингибитора и терапия основного заболевания [5, 16].

С целью элиминации ингибитора FVIII используются глюкокортикоиды (ГК), циклофосфамид (ЦФ) и другие иммуносупрессанты, генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) – ритуксимаб [4, 5, 16, 20]. Первой линией терапии считается монотерапия ГК (преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут. в течение 4–6 недель) и комбинация ГК (1–2 мг/кг/сут. перорально в течение максимум 6 недель) с ЦФ [5]. Препаратом второй линии считается ритуксимаб, применяемый в комбинации с ГК [1, 5, 22]. По данным Европейского регистра приобретенной гемофилии (EACH2, European Acquired Hemophilia Registry) [23], эффективность монотерапии ритуксимабом ниже, чем монотерапии ГК, а комбинированная терапия ГК + ритуксимаб по эффективности не превосходит комбинацию ГК + ЦФ. При рефрактерном течении



**Рис. 1.** Алгоритм ведения пациентов с подозрением на приобретенную гемофилию [1]: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ВА – волчаночный антикоагулянт; F – факторы свертывания крови; анти-FVIII – антитела к FVIII

заболевания применяются другие иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин, винкристин, такролимус, азатиоприн, микофенолата мофетил и сиролимус, однако имеющихся в литературе данных об их эффективности недостаточно [6, 7, 17]. С целью временного удаления ингибитора FVIII из крови пациента может использоваться плазмаферез или иммуносорбция [6]. Однако эти методы могут вызывать НЯ, имеют высокую стоимость и доступны в ограниченном числе специализированных центров.

При выборе терапевтической тактики необходимо учитывать основное заболевание, на фоне которого развилась ПГ. Так, лечение пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями требует более агрессивной терапевтической тактики, сочетающей ГК и иммуносупрессанты или ритуксимаб [7, 24]. Уровень ингибитора FVIII, уровень FVIII в плазме крови, а также наличие IgA к FVIII на момент постановки диагноза могут служить предикторами ответа на терапию [5, 6, 21, 22, 25]. При высоком уровне ингибитора рекомендуется комбинированная терапия ГК + ЦФ/ритуксимаб или ГК + ритуксимаб + ЦФ внутривенно при уровне ингибитора более 100 БЕ и неполном ответе на терапию ГК + ритуксимаб [5, 21]. Контроль эффективности терапии производится через 3–5 недель; если не наблюдается снижения титра ингибитора или повышения уровня FVIII, следует рассмотреть вопрос о смене терапии [5, 6].

В качестве гемостатической терапии и для профилактики кровотечений при проведении инвазивных процедур могут быть использованы рекомбинантный FVII, концентрат активированного протромбинового комплекса, рекомбинантный FVIII, десмопрессин, транексамовая кислота, концентрат FVIII. Последний применяется только у пациентов с низким уровнем ингибитора FVIII (<5 БЕ)

или при отсутствии вышеперечисленных гемостатических препаратов. В случае его использования необходим постоянный контроль уровня FVIII в плазме, поскольку FVIII нейтрализуется ингибитором. Выбор терапии основывается на особенностях пациента, его ответе на лечение, доступности препаратов и опыте лечащего врача. В случаях, не требующих гемостатической терапии, рекомендуется динамическое наблюдение. Эффективность лечения оценивается путем клинического осмотра и мониторинга уровня гемоглобина [5, 6]. Основными НЯ являются аллергическая реакция, тромбоцитопения (в случае применения рекомбинантного FVIII) и тромбоз (2,9–4,8%) [6].

После достижения полной ремиссии пациент должен находиться под наблюдением – рецидив ПГ встречается примерно в 10–20% случаев [5]. Поскольку дебют или рецидив ПГ не связан с активностью основного заболевания [6, 24], рекомендуется дополнительный контроль уровня АЧТВ и FVIII ежемесячно в течение первых 6 месяцев, затем 1 раз в 2–3 месяца в течение следующих 6 месяцев и далее 1 раз в полгода. При появлении любых необычных кровотечений пациентам следует обратиться за медицинской помощью [6]. Также следует проявить настороженность в отношении инфекционных заболеваний на фоне иммуносупрессивной терапии, поскольку в последнее время отмечается увеличение смертности вследствие инфекционных причин при уменьшении летальных исходов от кровотечения [5, 6].

Смертность при ПГ варьирует от 7,9 до 22% [3] и связана в большей степени с сопутствующими ЗНО [17]. Серьезные кровотечения отмечаются у 85% пациентов [25] и приводят к летальному исходу в 3–9% случаев [17, 26, 27].

В литературе [3, 4, 16, 28], упоминается позитивность пациентов с ПГ по анти-Ro/SSA и анти-La/SSB, однако

не приведены данные дообследования пациентов на СШ. Учитывая относительно частое упоминание этой лабораторной находки у пациентов с СКВ и ПГ, можно предположить, что данные пациенты также имели не диагностированный СШ. Еще одним предположением является патогенетическая связь СКВ, СШ и ПГ, однако эти догадки требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

Особенностью данного клинического случая является сочетание ПГ, СКВ и СШ. СКВ в сочетании с СШ встречается достаточно часто — в 28% случаев [29], а ПГ может манифестировать и при СКВ, и при БШ [3]. У нашей пациентки заболевание дебютировало с проявлений ПГ — спонтанных экхимозов. Примечательно, что при практически полном отсутствии FVIII и FIX менструальный цикл пациентки был сохранен, не отмечалось обильных и длительных маточных кровотечений, а на момент постановки диагноза активность заболевания определялась поражением почек, суставов и лабораторными изменениями (лейкопенией, гематурией, протеинурией, высоким уровнем анти-дсДНК, гипокомплементемией). Принимая во внимание детородный возраст пациентки и репродуктивные планы, а также высокую активность СКВ и факторы неблагоприятного прогноза СШ, терапией первой линии была выбрана комбинация пульс-терапии метилпреднизолоном (с переходом на пероральный прием преднизолона) и ритуксимаб. Из-за НЯ на инфузию РТМ была рекомендована терапия микофенолата мофетилом, от назначения ЦФ решено было воздержаться, учитывая репродуктивные планы пациентки.

## Выводы

Актуальность данной работы определяется редкостью ПГ и ее сочетания с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, потенциально жизнеугрожающими клиническими проявлениями, а также трудностью верификации диагноза и курации пациентов. Настороженность и осведомленность клиницистов в отношении ПГ необходимы для своевременной диагностики и лечения таких пациентов. Также необходимы дальнейшие исследования для разработки терапевтической тактики, профилактики осложнений и алгоритмов ранней диагностики ПГ.

*Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой РК 125020501434-1. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010;3:161. doi: 10.1186/1756-0500-3-161
- Shen CY, Fu LS, Lin HK, Han SM, Wang JD. Macrohematuria as initial presentation in a girl with factor VIII and factor IX inhibitors associated with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(8):e344-e345. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182678ec1
- Akahoshi M, Aizawa K, Nagano S, Inoue H, Sadanaga A, Arinobu Y, et al. Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report and literature review. *Mod Rheumatol*. 2008;18(5):511-515. doi: 10.1007/s10165-008-0084-6
- Zanon E. Acquired hemophilia A: An update on the etiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3):420. doi: 10.3390/diagnostics13030420
- Суренков АА, Орел ЕБ, Зозуля НИ, Двирнык ВН. Особенности клинико-лабораторной диагностики редкой коагулопатии — приобретенной гемофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(4):535-550. [Surenkov AA, Orel EB, Zozulya NI, Dvirnyk VN. Features of clinical and laboratory diagnosis of rare coagulopathy — acquired hemophilia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(4):535-550 (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550
- Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apheresis Sci*. 2018;57(6):717-720. doi: 10.1016/j.transci.2018.10.011
- Nishino Y, Ueki K, Suto M, Uchiumi H, Ota F, Tamura S, et al. Successful treatment of patients with rheumatic disorders and acquired factor VIII inhibitors with cyclophosphamide and prednisolone combination therapy: Two case reports. *J Int Med Res*. 2001;29(5):432-436. doi: 10.1177/147323000102900508
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
- Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Шегрена. М.;2013:7-8. [Association of Rheumatologists of Russia. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Sjogren's disease. Moscow;2013:7-8 (In Russ.)].
- Gladman DD, Ibañez D, Urowltz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheum*. 2002;29(2):288-291. doi: 10.1016/b978-0-323-04434-9.50060-9
- 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 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
- Андрианова ИА, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2005;42(5):19-22. [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2005;42(5):19-22 (In Russ.)].
- Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022
- Seethala S, Collins NP, Comerici G. An unusual etiology for elevation of activated partial thromboplastin time (aPTT) in SLE: Acquired hemophilia and lupus anticoagulant. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:1-3. doi: 10.1155/2013/521785

16. Ye M, Deng R, Shen F, Hou Z, Lin L. Systemic lupus erythematosus with acquired hemophilia A: A case report and literature review. *J Central South Univ (Med Sci)*. 2023;48(5):789-794. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220440
17. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695-705. doi: 10.1002/ajh.24777
18. Porru G, Mura V, Piga M, Ibba V, Vacca A, Cauli A, et al. Hemarthrosis as acute presentation of acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: Successful treatment and long-lasting remission. *Clin Rheumatol*. 2008;27(12):1581-1584. doi: 10.1007/s10067-008-0993-y
19. Cao XY, Li MT, Zhang X, Zhao Y, Zeng XF, Zhang FC, et al. Characteristics of acquired inhibitors to factor VIII and von Willebrand factor secondary to systemic lupus erythematosus: Experiences from a Chinese Tertiary Medical Center. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(5):201-205. doi: 10.1097/RHU.0000000000001284
20. Brings HA, Waas JK, McCrae KR, Baele HR, Goldstone J. Successful management of life-threatening hemorrhage in a patient with synchronous lupus anticoagulant and factor VIII inhibitor. *J Vasc Surg*. 2002;36(4):853-855. doi: 10.1067/mva.2002.127336
21. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: A proposed treatment algorithm. *Haemophilia*. 2005;11(1):13-19. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01060.x
22. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood*. 2004;103(12):4424-4428. doi: 10.1182/blood-2003-11-4075
23. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegri F, et al.; EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120(1):47-55. doi: 10.1182/blood-2012-02-409185
24. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21-35. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x
25. Onishi S, Hojo N, Sakai I, Yasukawa M, Hato T, Minamoto Y, et al. Rupture of the gallbladder in a patient with acquired factor VIII inhibitors and systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2004;43(11):1073-1077. doi: 10.2169/internalmedicine.43.1073
26. Rezaieyazdi Z, Sharifi-Doloui D, Hashemzadeh K, Shirdel A, Mansouritorghabeh H. Acquired haemophilia A in a woman with autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus; Review of literature. *Blood Coagulat Fibrinolys*. 2012;23(1):71-74. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834c6c6e
27. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al.; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622-631. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x
28. Shen P, Li J, Tu S, Chen G, Chen C. Acquired hemophilia A in a woman with systemic lupus erythematosus: A case report and review of literature. *Medicine (United States)*. 2020;99(43):E22926. doi: 10.1097/MD.00000000000022926
29. Beydon M, McCoy S, Nguyen Y, Sumida T, Mariette X, Seror R. Epidemiology of Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(3):158-169. doi: 10.1038/s41584-023-01057-6

**Алексеева С.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1923-415X>

**Зозуля Н.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

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

## Резолюция научного совета экспертов: «Место нового анти-CD20 препарата дивозилимаб в терапии пациентов с прогрессирующей системной склеродермией (системным склерозом)»

19 апреля 2025 г. в Москве состоялся совет экспертов с участием ведущих специалистов в области ревматологии, посвященный современным проблемам системной склеродермии (ССД) и перспективам применения нового анти-В-клеточного препарата – дивозилимаба для лечения пациентов с ССД.

В рамках совета экспертов были обсуждены следующие вопросы:

- Актуальные вопросы диагностики и лечения ССД.
- Данные по эффективности и безопасности применения дивозилимаба у пациентов с ССД, полученные в ходе 48 недель клинического исследования III фазы ВCD-132-5/LIBERIUS.
- Клинические характеристики пациентов с ССД, которым показана терапия дивозилимабом.
- Вопросы маршрутизации, улучшения диагностики и лечения пациентов с ССД, а также вопросы возмещения лекарственной терапии.

ССД – прогрессирующее иммуновоспалительное ревматическое заболевание. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также васкулопатия с выраженными нарушениями микроциркуляции и генерализованный фиброз, что может приводить к тяжелому поражению жизненно важных органов. ССД сопровождается снижением качества и продолжительности жизни и имеет неблагоприятный прогноз. Согласно общим принципам, для лечения ССД применяют препараты, направленные на лечение доминирующего проявления болезни (поражение кожи, суставов, мышц, фиброз легких, легочная гипертензия и т. д.) [1]. Наиболее перспективным направлением является создание новых препаратов, воздействующих на ключевые клетки и потенциальные медиаторы, участвующие в патогенезе ССД. В настоящее время изучаются эффективность и безопасность ряда таргетных генно-инженерных биологических препаратов, среди которых наиболее перспективной представляется анти-В-клеточная терапия. Получены данные нескольких исследований, демонстрирующих эффективность ритуксимаба в отношении кожных проявлений, а также интерстициального заболевания легких, ассоциированного с ССД (ИЗЛ-ССД) [2].

Дивозилимаб – гуманизированное моноклональное анти-CD20-антитело класса IgG1 с модифицированной схемой гликозилирования, заключающейся в получении нефукозилированного антитела. Благодаря отсутствию корового фукозилирования Fc-фрагмента дивозилимаб обладает повышенным сродством к FcγRIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов [3]. По сравнению с химерными анти-CD20-антителами I поколения (ритуксимаб) дивозилимаб, относящийся к III поколению анти-CD20-антител, более эффективно индуцирует антитело-зависимую клеточную

цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз, что обуславливает возможность применения препарата дивозилимаб в более низких дозах.

Дивозилимаб был зарегистрирован в 2023 г. для терапии пациентов с рассеянным склерозом; препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), согласно Распоряжению Правительства РФ от 16.04.2024 № 938-р. На основании результатов, полученных в рамках клинического исследования III фазы у пациентов с ССД, 6 марта 2025 г. дивозилимаб был зарегистрирован для лечения пациентов с ССД. С учетом имеющихся данных об эффективности В-клеточной деплеции при лечении ССД внедрение в клиническую практику российского оригинального анти-В-клеточного препарата будет способствовать улучшению оказания медицинской помощи пациентам с ССД.

Капилляроскопия представляет собой важный диагностический метод нарушений микрососудистого русла. Методика капилляроскопии ногтевого ложа показала высокую чувствительность и специфичность у пациентов с системной склеродермией. Капилляроскопия имеет код услуги А03.13.002, в настоящее время не загружена для возмещения в систему обязательного медицинского страхования.

Код Международной классификации болезней М34.0 (системная склеродермия) загружен и может быть подан к возмещению в системе клинико-статистических групп (КСГ): st24.001, ds24.001, ds22.001, st36.027, ds36.014, а также в системе высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП): ВМП № 43, ВМП № 35.

### В рамках Совета экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- В рамках клинического исследования LIBERIUS была доказана эффективность дивозилимаба при лечении пациентов с ССД: изменение модифицированного кожного счета по Роднану (mRSS, modified Rodnan Skin Score) на 48-й неделе относительно исходного значения составило –5,8 (1,1) в группе дивозилимаба и –2,7 (1,0) в группе плацебо, разница скорректированных средних (95%-й доверительный интервал) между группами составила –3,1 (–4,5; –1,7), что свидетельствует о доказанном превосходстве дивозилимаба в сравнении с плацебо ( $p < 0,0001$ ). На фоне терапии дивозилимабом не было ухудшения легочной функции, что подтверждено стабилизацией форсированной жизненной емкости легких, а также наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности аутоиммунных реакций: снижение количества пациентов с высоким уровнем специфичных для заболевания антител к Топоизомеразе I (анти-Топо I) и, соответственно, увеличение числа пациентов со умеренно повышенным уровнем антител.

• В ходе 48 недель исследования LIBERIUS частота регистрации нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима в группе дивозилимаба и плацебо. 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. В целом профиль безопасности соответствовал имеющимся данным для класса анти-CD20 препаратов.

• Данные об эффективности и безопасности терапии дивозилимабом свидетельствуют о том, что его применение позволит улучшить исходы ССД. Эксперты рекомендуют применение дивозилимаба для лечения пациентов с ССД с наличием факторов риска быстрого прогрессирования заболевания и плохого прогноза (диффузная форма, наличие прогрессирующего ИЗЛ-ССД, позитивность по анти-Топо 1), при неэффективности или непереносимости терапии иммуносупрессантами или при противопоказаниях к их применению, а также для лечения пациентов с ССД и наличием кожных проявлений заболевания и ИЗЛ-ССД при недостаточном контроле заболевания стандартными методами терапии.

• Для получения дополнительных данных об эффективности дивозилимаба при лечении ССД рекомендуется провести субанализы по материалам исследования LIBERIUS, а также в рамках пострегистрационного исследования.

• С учетом доказанной эффективности и безопасности дивозилимаба при лечении пациентов с ССД, наличия официально одобренного Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) показателя эксперты рекомендуют включение препарата дивозилимаба в «Клинические рекомендации по лечению ССД».

• Принимая во внимание включение препарата дивозилимаба в перечень ЖНВЛП и включение показания «си-

стемная склеродермия» в общую характеристику лекарственного препарата, эксперты рекомендуют: подать в МЗ РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования (ФОМС) и ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭКМП) предложение об отнесении оплаты использования препарата дивозилимаба, через КСГ st36.028-st36.047 и ds36.015-ds36.034 «Лечение с применением ГИБП и СИ, поддерживающая терапия» в рамках актуализации модели КСГ на 2026 г.; регионам – инициировать региональную адаптацию тарифных соглашений (ТС) для погружения препарата дивозилимаба с покрытием стоимости лечения в ТС региона.

• Для увеличения выявляемости и оценки состояния пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями рекомендовать ЦЭКМП рассчитать стоимость услуги, МЗ РФ и Федеральному ФОМС – внести капилляроскопию (код услуги А03.13.002) в Программу государственных гарантий.

### Решение совета Экспертов

1. Рекомендовать включение препарата дивозилимаба в клинические рекомендации по лечению ССД с учетом представленных данных о соотношении риск/польза при лечении пациентов с ССД.

2. Провести дополнительную оценку эффективности и безопасности дивозилимаба в рамках пострегистрационного исследования.

3. Подать в МЗ РФ, Федеральный ФОМС и ЦЭКМП предложение об отнесении оплаты использования препарата дивозилимаба через КСГ st36.028-st36.047 и ds36.015-ds36.034 «Лечение с применением ГИБП и СИ, поддерживающая терапия» в рамках актуализации модели КСГ на 2026 г.

4. Рекомендовать ЦЭКМП рассчитать стоимость услуги, МЗ РФ и Федеральному ФОМС – внести капилляроскопию (код услуги А03.13.002) в Программу государственных гарантий на 2026 г.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Лила 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
2. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): Open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):e546-e555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X
3. Pereira NA, Chan KF, Lin PC, Song Z. The 'less-is-more' in therapeutic antibodies: Afucosylated anti-cancer antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity. *MAbs*. 2018;10(5):693-711. doi: 10.1080/19420862.2018.1466767
4. Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА, Зинкина-Орихан АВ, Котов СВ, Линькова ЮВ, 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*. 2019;119(10-2):87-95. [Boiko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, Zinkina-Orikhan AV, Kotov SV, Linkova YN, et al. Results of a phase I 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



“ ЭТО ЖЕ Я,  
ДОКТОР! ”

## ВЫ МОЖЕТЕ УДИВИТЬСЯ, КОГДА УВИДИТЕ ПАЦИЕНТА СНОВА!

БОЛЕЕ 80% ПАЦИЕНТОВ УДЕРЖИВАЮТ **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ**  
**В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ<sup>1</sup>** БЛАГОДАРЯ ТОМУ, ЧТО ТРЕМФЕЯ:

- СПОСОБСТВУЕТ ПОЛНОМУ ОЧИЩЕНИЮ КОЖИ\*
- ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ,  
СОПОСТАВИМЫМ С ПЛАЦЕБО<sup>2-4</sup>
- ОБЕСПЕЧИВАЕТ СТАБИЛЬНОЕ ОБЛЕГЧЕНИЕ СУСТАВНЫХ  
ПРОЯВЛЕНИЙ<sup>5</sup>

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

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

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

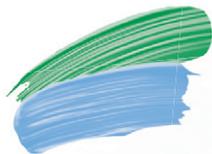
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ПРЕПАРАТА И ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

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



Инструкция  
по медицинскому  
применению и общая  
характеристика  
лекарственного  
препарата Тремфрея

Johnson  
& Johnson



# Артлегия®

## олокизумаб

ИСКУССТВО  
В КАЖДОМ  
ДВИЖЕНИИ



[www.artlegia.com](http://www.artlegia.com)

## Олокизумаб – первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита<sup>1,2</sup>, блокирующий цитокин, а не рецептор<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП- 006218 от 21.05.2020, внесение изменений в инструкцию от 19.02.2024 <https://gris.rosminzdrav.ru/Default.aspx> 01.10.2024

<sup>2</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов др) 01.10.2024 [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_therapeutic\\_area\\_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation) (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) 01.10.2024

<sup>3</sup> Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinias 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., Попплуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапекки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130)

<sup>4</sup> Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: *Nat Immunol*. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. *Естественная иммунология* 2015, май)

**Международное непатентованное название (МНН):** олокизумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

**Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные.

**Показания к применению:**

терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (ИФНО), патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), детский возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; 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; миозит; почечная колика; маточное кровотечение.

**Срок годности:** 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению лекарственного препарата АРТЛЕГИА.

**По вопросам, связанным с развитием нежелательных явлений и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»:** тел.: +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506; факс: +7 (495) 956-79-38; e-mail: [safety@rpharm.ru](mailto:safety@rpharm.ru).

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** АО «Р-Фарм», 125154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, e-mail: [info@rpharm.ru](mailto:info@rpharm.ru).

**Производитель:** АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20.

ПРОМО-0911224002  
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