

2025 63 (4)

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



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



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2025;
63(4)

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(4):327–414
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «МедиАр ПРЕСС»
Тел.: (915) 248-54-35
Отпечатано в типографии
«Печатный комбинат»
Тираж – 3000 экз.
Подписано в печать 29.08.2025
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

- Мультиморбидность и плейотропные эффекты базисных препаратов, применяемых для лечения остеоартрита 331
Л.И. Алексеева, Т.А. Раскина, Е.А. Таскина, А.М. Лила, Е.Л. Насонов

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Нейтрофилы при АНЦА-ассоциированном системном васкулите: патогенетическое значение
и возможные терапевтические стратегии 338
Т.В. Бекетова, Е.Л. Насонов, И.Ю. Попов, А.А. Соколов, А.М. Лила

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Болезнь Шёгрена: мифы и реальность. Часть I 348
Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, А.В. Торгашина

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой: взаимосвязь
с активностью заболевания и уровнем аутоантител (предварительные результаты) 357
А.С. Авдеева, М.Е. Диатроптов, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, Т.А. Панафидина, Е.Л. Насонов

- Легочная артериальная гипертензия у пациентов с системной красной волчанкой —
редкое проявление редкой болезни 365
А.В. Волков, Н.Н. Юджина, Ю.О. Корсакова, И.А. Андрианова, Е.А. Асеева

- Мочевая кислота и состояние костной и мышечной ткани у больных ревматоидным артритом 374
О.В. Добровольская, Н.В. Демин, М.В. Козырева, Н.В. Торопцова

- Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у больных ревматическими заболеваниями
(по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) 380
*Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, М.М. Баранова, Г.М. Тарасова, М.С. Сергеева, М.В. Черкасова,
Ж.Г. Верижникова, Е.Ю. Самаркина, С.И. Глухова*

- Особенности нарушений метаболизма железа и вклад анемии в развитие утомляемости у пациентов с активным
ревматоидным артритом 386
Е.А. Галушко, А.С. Семашко, Е.Г. Зоткин, А.М. Лила

- Труднолечимый ревматоидный артрит: анализ результатов когортного исследования 393
И.В. Пожаров, Е.В. Жиляев, М.М. Ильясова, Е.С. Акимова, А.А. Клименко

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Среднесрочные результаты артрореза 1-го плюснефалангового сустава и резекции головок малых плюсневых костей
в сравнении с суставосберегающими операциями на переднем отделе стопы у пациентов с ревматоидным артритом
и остеоартритом 401
Д.В. Капитонов, Е.И. Бялик, Л.И. Алексеева

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- Псевдотифозная форма болезни депонирования пирофосфата кальция: особенности диагностики
и течения заболевания (описание клинического случая) 407
М.В. Шалыгина, М.Д. Супрун, М.С. Елисеев, Л.А. Семенова

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Multimorbidity and pleiotropic effects of basic drugs used for the treatment of osteoarthritis** 331
Liudmila I. Alekseeva, Tatiana A. Raskina, Elena A. Taskina, Aleksander M. Lila, Evgeny L. Nasonov

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: The role in the pathogenesis and promising therapeutic strategies** 338
Tatiana V. Beketova, Evgeny L. Nasonov, Ivan Yu. Popov, Alexey A. Sokolov, Aleksander M. Lila

REVIEWS AND LECTURES

- Sjogren's disease: Myths and reality. Part I** 348
Bogdan D. Chaltsev, Vladimir I. Vasilyev, Anna V. Torgashina

ORIGINAL RESEARCH

- Cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity and autoantibody levels (preliminary results)** 357
Anastasia S. Avdeeva, Mikhail E. Diatropov, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Tatiana A. Panafidina, Evgeny L. Nasonov

- Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus is a rare manifestation of a rare disease** ... 365
Alexander V. Volkov, Natalia N. Yudkina, Yulia O. Korsakova, Irina A. Andrianova, Elena A. Aseeva

- Uric acid and the bone and muscle status in patients with rheumatoid arthritis** 374
Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Maria V. Kozyreva, Natalia V. Toroptsova

- Vaccination of pneumococcal infection in patients with rheumatic diseases (according to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology)** 380
Boris S. Belov, Natalia V. Muravyeva, Marina M. Baranova, Galina M. Tarasova, Marina S. Sergeeva, Mariya V. Cherkasova, Zhanna G. Verizhnikova, Elena Yu. Samarkina, Svetlana I. Glukhova

- Features of iron metabolism disorders and the contribution of anemia to the development of fatigue in patients with active rheumatoid arthritis** 386
Elena A. Galushko, Anna S. Semashko, Evgeniy G. Zotkin, Aleksander M. Lila

- Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Analysis of cohort study results** 393
Ivan V. Pozharov, Evgeny V. Zhilyaev, Maryam M. Ilyasova, Elizaveta S. Akimova, Alesya A. Klimenko

RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- Mid-term results of arthrodesis of the 1st metatarsophalangeal joint and resection of the heads of the small metatarsals in comparison with joint-preserving surgery on the forefoot in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis** 401
Daniil V. Kapitonov, Evgeny I. Bialik, Liudmila I. Alekseeva

CASE DESCRIPTION

- Pseudotophus form of calcium pyrophosphate deposition disease: Features of diagnosis and course of the disease (description of a clinical case)** 407
Mariya V. Shalygina, Marina D. Suprun, Maxim S. Eliseev, Lyudmila A. Semyonova

ДОНА®

глюкозамина сульфат кристаллический

Тройной эффект
препарата
способствует^{1,2}:

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

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



Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата ДОНА®

ЛП-001932, ЛП-№(004081)-(РГ-RU), П N013737/01

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

ООО «Майлан Фарма» входит в группу компаний «Виатрис»
125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4.
Тел.: + 7 (495) 130-0550



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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

Мультиморбидность и плеiotропные эффекты базисных препаратов, применяемых для лечения остеоартрита

Л.И. Алексеева^{1,2}, Т.А. Раскина³, Е.А. Таскина¹, А.М. Лила^{1,2}, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Данный обзор систематизирует современные данные о взаимосвязи остеоартрита (ОА) и коморбидных состояний, демонстрируя их взаимное негативное влияние. Особое внимание уделено базисным препаратам, в частности кристаллическому глюкозамину — сульфату, который обладает позитивными плеiotропными эффектами и оказывает влияние не только на ОА, но и на сопутствующие заболевания. Продемонстрирован его потенциал в улучшении кардиометаболического статуса, микробиоты кишечника; снижении рисков нарушений углеводного обмена, подагры, деменции и смертности.

Ключевые слова: мультиморбидность, остеоартрит, плеiotропные эффекты, SYSADDA, глюкозамин
Для цитирования: Алексеева ЛИ, Раскина ТА, Таскина ЕА, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Мультиморбидность и плеiotропные эффекты базисных препаратов, применяемых для лечения остеоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):331–337.

MULTIMORBIDITY AND PLEIOTROPIC EFFECTS OF BASIC DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Liudmila I. Alekseeva^{1,2}, Tatiana A. Raskina³, Elena A. Taskina¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov¹

This review systematizes current data on the relationship between osteoarthritis (OA) and comorbid conditions, demonstrating their mutual negative influence. Particular attention is paid to basic drugs, in particular crystalline glucosamine sulfate, which have positive pleiotropic effects and affect not only OA, but also comorbidities. Its potential is demonstrated in improving cardiometabolic status, intestinal microbiota; reducing the risks of carbohydrate metabolism disorders, gout, dementia and mortality.

Key words: multimorbidity, osteoarthritis, pleiotropic effects, SYSADDA, glucosamine

For citation: Alekseeva LI, Raskina TA, Taskina EA, Lila AM, Nasonov EL. Multimorbidity and pleiotropic effects of basic drugs used for the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):331–337 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-331-337

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1
³Kemerovo State Medical Academy 650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22A

Контакты: Алексеева Людмила Ивановна,
 dr.alekseeva@gmail.com
Contacts:
 Liudmila Alekseeva,
 dr.alekseeva@gmail.com

Поступила 03.06.2025
Принята 17.06.2025

Остеоартрит (ОА) — одна из основных проблем здравоохранения во всех странах, что обусловлено прежде всего его постоянно возрастающей распространенностью. По разным оценкам, ОА страдает приблизительно 10–16% населения планеты, при этом число заболевших ОА в мире с 1990 по 2019 г. выросло на 48% [1]. За этот же период количество лет, прожитых с инвалидностью вследствие ОА, увеличилось на 114,5% [2]. Ежегодно в Российской Федерации диагноз ОА впервые устанавливается более чем 600 тыс. пациентов [3]. Результаты эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показали, что ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [4]. По прогнозам Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology), к 2050 г. ОА будут страдать 17,37 млн человек в возрасте 45–64 лет и 29,39 млн человек в возрасте 65 лет и старше. Более того, недавно были опубликованы результаты исследования E. Kovari и соавт. [5], указывающие на ассоциацию ОА с увеличением риска смертности. В 2018 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США

(FDA, Food and Drug Administration) признало ОА серьезным заболеванием, при котором необходимо наблюдение за больными и начало лечения уже на ранних стадиях его развития.

ОА — заболевание с высокой коморбидностью. Так, в метаанализе 2020 г., в который было включено 42 исследования из 16 стран (средний возраст участников варьировал от 51 до 76 лет), было продемонстрировано, что общая распространенность любых сопутствующих заболеваний у пациентов с ОА составила 67% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 57–74) по сравнению с 56% (95% ДИ: 44–68) у лиц без ОА, то есть при ОА вероятность наличия какой-либо сопутствующей патологии в 1,2 раза выше, чем при отсутствии ОА, а вероятность наличия трех и более сопутствующих заболеваний при ОА в 2,5 раза выше, чем у лиц без ОА. Результаты данного систематического обзора свидетельствуют о том, что среди нозологических форм при ОА наиболее часто встречаются артериальная гипертензия (АГ), депрессия, язвенная болезнь, острое нарушение мозгового кровообращения [6].

Коморбидность при ОА сокращает продолжительность жизни. Так, при наличии боли, индексе коморбидности Чарльстона 6,4 и среднем числе нозологий 7,3 средняя

продолжительность жизни составляет 72,3 года, в то время как при отсутствии болей в суставах, индексе коморбидности 4,9 и среднем числе нозологий 5,2 этот показатель увеличивается до 78,5 года [7].

По данным международного метаанализа 2021 г., в который были включены 10 723 участника из шести когорт четырех стран, показано, что участники с симптоматическим ОА имели на 35–37% больший риск летального исхода: относительный риск (ОР) – 1,35 (95% ДИ: 1,12–1,63) для участников с болью, обусловленной ОА, и ОР=1,37 (95% ДИ: 1,22–1,54) для участников с рентгенологическим ОА в сочетании с болью) [8].

В исследовании, выполненном на английской когорте больных ОА коленного и тазобедренного суставов (1163 больных в возрасте старше 35 лет – 503 мужчины и 660 женщин), были проанализированы все причины смертности в течение 14-летнего периода наблюдения. Показано, что смертность в когорте больных ОА была выше, чем в общей популяции (ОР=1,55; 95% ДИ: 1,41–1,70). Основными причинами смерти явились сердечно-сосудистая патология и деменция. Смертность увеличивалась с возрастом и была выше среди больных мужского пола. Установлено, что повышенный риск смерти имели больные, сообщившие о таких сопутствующих заболеваниях, как сахарный диабет (СД), заболевания органов дыхания и пищеварения, наличие инвалидности [9].

В метаанализе 15 когортных исследований (табл. 1) продемонстрирован высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ОА [10]. Основным патогенетическим объяснением взаимосвязи ССЗ и ОА является наличие системного медленно прогрессирующего воспаления, имеющего особое значение у пациентов старших возрастных групп. Принципиальное клиническое значение в оси «ОА – ССЗ» имеет боль. Наличие боли опосредует симпатoadrenalовые реакции, которые и лежат в основе дестабилизации коморбидной патологии.

В исследовании М.М. Rahman и соавт. [11] у больных ОА независимо от пола отмечался повышенный риск развития стенокардии (ОР=1,7; 95% ДИ: 1,43–2,17 и ОР=1,84; 95% ДИ: 1,59–2,14 для мужчин и женщин соответственно)

и хронической сердечной недостаточности (ОР=1,50; 95% ДИ: 1,3–1,97 и ОР=1,81; 95% ДИ: 1,49–2,21 для мужчин и женщин соответственно). Частота ишемического инсульта в когорте больных ОА была в 1,5 раза выше, чем в группах сравнения (1,93 против 1,26 на 100 человеко-лет), скорректированный ОР=1,34 (95% ДИ: 1,09–1,66).

В метаанализе исследований, результаты которых были опубликованы ранее 2019 г. (табл. 1), продемонстрировано, что у пациентов с ОА наблюдалась высокая частота факторов риска ССЗ, таких как гипергликемия, повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, а также индекс массы тела выше рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения [12]. В более поздних систематических обзорах показано, что ОА тазобедренного и коленного суставов увеличивает риск субклинического атеросклероза (ОР=1,15; 95% ДИ: 1,01–1,31), ССЗ (ОР=1,13; 95% ДИ: 1,05–1,22) [13] и АГ (ОР=1,701; 95% ДИ: 1,411–2,052) [13].

В 2015 г. К.В. King и соавт. [15] опубликовали литературный обзор, в котором оценивалась взаимосвязь между ОА и СД. В анализ были включены научные исследования, проведенные у больных ОА, а также на моделях ОА у животных и на клеточных культурах в период с 1962 по 2014 г. Результаты анализа показали, что хроническая гипергликемия может усугублять течение ОА и ускорять катаболизм суставного хряща. В этом же году появились данные о распространенности ОА среди пациентов с СД (табл. 1). Авторы предположили, что избыток глюкозы в крови и инсулинорезистентность негативно влияют на метаболизм костной ткани, провоцируя развитие остеофитов и склероз субхондральной кости [16].

Взаимодействие между коморбидными состояниями не всегда бывает очевидным. Например, ожирение, особенно лептин-зависимое, АГ, СД, ишемическая болезнь сердца, травма сустава – общеизвестные сопутствующие состояния для ОА. В то же время депрессия, суицидальное поведение, синдром сухого глаза, деструкция стекловидного тела, рак легких или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) были охарактеризованы как значимые коморбидные ОА заболевания относительно недавно.

Таблица 1. Распространенность сопутствующих заболеваний при остеоартрите

Авторы, год	Объем исследования	Распространенность сопутствующих заболеваний у лиц с ОА	Номер источника
Wang H. et al., 2016	Метаанализ, 15 исследований; n=358 944, в том числе 80 911 пациентов с ОА и 29 213 пациента с ССЗ	Продемонстрировано, что риск ССЗ у пациентов с ОА выше на 24% (ОР=1,24; 95% ДИ: 1,12–1,37)	10
Rahman M.M. et al., 2013	Популяционное исследование; n=40,817; средний возраст 66 лет; 71% – женщины	Показано, что вероятность возникновения ССЗ среди лиц с ОА на 45% выше, чем у лиц того же возраста, не имеющих ОА	11
Mathieu S. et al., 2019	Метаанализ; 24 501 311 пациентов с ОА; 116 124 120 человек – контрольная группа	Выявлено 227 случаев инфаркта миокарда у 3550 пациентов с ОА (частота возникновения – 7,5%; 95% ДИ: 3,0–13,8%) и 616 случаев инфаркта миокарда у 12 444 лиц контрольной группы (частота возникновения – 6,0%; 95% ДИ: 2,8–10,3%). Метаанализ трех продольных исследований выявил значительно повышенный риск инфаркта миокарда (ОР=1,22; 95% ДИ: 1,02–1,45) и инсульта (ОР=1,43; 95% ДИ: 1,38–1,48) у пациентов с ОА.	12
Louati K. et al., 2015	Метаанализ 49 исследований; 32 137 пациентов с СД	Распространенность ОА среди пациентов с СД составила 29,5±1,2%. Наиболее значимая связь выявлена между СД и ОА коленных суставов (ОР=1,64; 95% ДИ: 1,17–2,29) и суставов кистей (ОР=1,31; 95% ДИ: 1,07–1,61)	16
Huang S.W. et al., 2015	Когортное исследование; 35 149 пациентов с ОА; 70 298 человек – контрольная группа	Частота развития деменции среди больных ОА статистически значимо выше: 21,7 против 14,7 на 10 000 человеко-лет в группе без ОА; ОР=1,32 (95% ДИ: 1,17–1,50)	18

Примечание: ОА – остеоартрит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; СД – сахарный диабет

Так, в 2017 г. были опубликованы результаты изучения коморбидных состояний у больных ХОБЛ (52 643 больных в возрасте 40–89 лет). У 92% больных ХОБЛ было выявлено по крайней мере одно из 11 коморбидных состояний. Наиболее часто встречались патология коронарных сосудов (47,8%), ОА (43,8%) и СД 2-го типа (40,9%) [17].

ОА ассоциирован с высоким риском развития депрессивных состояний и деменции (табл. 1). Так, в исследовании, выполненном на Тайваньской популяции, ОР развития деменции в когорте с ОА составил 1,32 (95% ДИ: 1,17–1,50) [18]. По данным клиники Мауо, среди 24 оцененных хронических состояний наибольший вклад в развитие депрессии наблюдался в отношении СД у лиц в возрасте менее 60 лет и ревматоидного артрита/ОА у лиц старше 60 лет. Авторы предполагают, что основной механизм развития депрессии у больных ОА связан с хронической болью, высокой частотой инвалидизации и хроническим воспалением [19].

Исследования последних лет указывают на значительную регуляторную роль микробиоты кишечника (МБК) в нейроэндокринных и иммунологических функциях, тем самым демонстрируя ее участие во многих патологических процессах [20]. Недавние исследования подтверждают участие МБК в гомеостазе костей и, таким образом, в инициации и прогрессировании ОА. Во многих работах были продемонстрированы мышинные модели дегенеративного заболевания суставов, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, механической перегрузкой, хирургическим вмешательством и даже редактированием генов с целью повышения восприимчивости потомства к ОА [21]. Во всех случаях МБК, по-видимому, способствовала прогрессированию ОА.

У пациентов с ОА наблюдается значительный дисбиоз МБК, что свидетельствует о патогенном сдвиге микробного состава, связанном с ОА [22–24]. Это подтверждает концепцию о том, что при биологическом стрессе микробы в желудочно-кишечном тракте могут быть выведены из равновесия, способствуя возникновению патологических изменений, которые приводят к проявлению различных расстройств, особенно ОА. Так, в Роттердамском исследовании III (включено 1444 пациента с ОА тазобедренного и/или коленного сустава) была обнаружена прочная связь между повышенными показателями WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) и обилием бактерий *Streptococcus* с провоспалительным профилем [25]. S. Coulson и соавт. [26] сравнили применение 3000 мг/день зеленых мидий (GLM, green lipped mussle) и 3000 мг/день глюкозамина (ГА) у пациентов с ОА в течение 12 недель и оценили терапевтическую эффективность в отношении МБК. В группе GLM наблюдалось увеличение численности *Bifidobacterium* и уменьшение количества *Enterococcus* и дрожжей, тогда как в группе ГА наблюдалось уменьшение числа *Bacteroides* и увеличение содержания дрожжей и колиформ, в первую очередь *Escherichia coli*. Количество *Clostridia* было уменьшено в обеих группах, что является мощным иммуномодулятором, который уменьшает воспаление, улучшает показатели WOMAC и уменьшает симптомы ОА.

Консенсус относительно механизмов участия МБК в генезе и течении воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата не установлен. Гипотезы, объясняющие связь дисбактериоза кишечника и развития ОА, многочисленны. Обсуждается роль слабо-выраженного воспаления кишечника [27, 28], повышенного

уровня микробного липополисахарида [29], метаболической эндотоксемии [30, 31], метаболического воспаления, опосредованного макрофагами, присутствующими в различных местах, таких как печень, мышцы, висцеральный жир, поджелудочная железа, толстая кишка и даже мозг [32, 33], и метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ, резистентность к инсулину ± непереносимость глюкозы, провоспалительные и протромботические состояния) [34, 35]. Наличие воспалительных продуктов и микробных генетических продуктов в суставе указывает на временную связь между МБК и артритом [36].

Учитывая бремя ОА и необходимость определения профилактических и терапевтических вмешательств, Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, ОА и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) была создана рабочая группа для рассмотрения потенциального вклада МБК в развитие ОА, по результатам работы которой выделены три основных аспекта: во-первых, МБК взаимодействует со многими общепризнанными факторами риска ОА; во-вторых, некоторые наблюдательные или интервенционные исследования подтверждают вклад МБК в генез ОА; в-третьих, взаимодействия между лекарствами и МБК необходимо учитывать при лечении ОА.

ОА — мультиморбидное заболевание, поэтому при разработке тактики ведения таких пациентов нужно оценивать как сопутствующие заболевания, так и лекарственные средства, назначаемые для их лечения. Наличие у пациента с ОА нескольких болезней поднимает вопрос о полипрагмазии и необходимости учитывать не только возможные нежелательные явления тех или иных препаратов, но и их негативное взаимодействие. В 2020 г. на конгрессе ESCEO были приведены данные о том, что при СД 2-го типа существует 133 потенциальных серьезных взаимодействия лекарственных средств, а при депрессии — 89. Это тем более важно у пожилых больных ОА, у которых часто встречаются обе эти нозологии [37].

Во всех имеющихся клинических рекомендациях на первом месте стоят нефармакологические методы, адаптированные к потребностям и предпочтениям пациента. Назначение базисной медикаментозной терапии сразу после установления диагноза ОА вызывает разногласия, в основе которых лежат многие причины, такие как высокая мультиморбидность, высокая гетерогенность ОА и, как следствие, высокая гетерогенность популяции больных, включенных в метаанализы, что может влиять на эффективность проводимого лечения, неоднородность симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA, Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis).

Среди препаратов SYSADOA наибольшая доказательная база имеется для ГА и хондроитина. ГА — аминоксахарид, который входит в состав некоторых тканей, включая хрящ, и присутствует в структуре гликозаминогликана (ГАГ), гепарансульфата и гиалуронана. Биодоступность ГА при приеме внутрь составляет 25%. При приеме ГА сульфата (ГС) в терапевтических дозах он поступает как в плазму, так и в синовиальную жидкость, при этом его концентрация в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл, период полувыведения ГА — около 15 ч.

Структурно-модифицирующее действие ГА состоит в активации анаболических процессов в хондроцитах,

ХРЯЩ	СИНОВИЯ	СУБХОНДРАЛЬНАЯ КОСТЬ
<p>Противовоспалительное действие Снижение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фосфолипазы А2 • индуцибельной NO-синтазы • ЦОГ-2 • ПГЕ2-синтазы • NF-κB <p>Антикатаболическое и анаболическое действие Снижение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • матричных металлопротеиназ • агреканы-5 <p>Активация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • синтез гликозаминогликанов 	<p>Противовоспалительное действие Снижение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ФНО-α, ИЛ-1 • NO • ПГЕ2 <p>Антикатаболическое действие Повышение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гиалуронсинтазы • продукции гиалуроновой кислоты • продукции глюкозаминогликанов <p>Угнетение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы <p>Антиангиогенное действие Активация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тромбоспондина 	<p>Антирезорбтивное действие Снижение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RANKL <p>Повышение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • олеопротегерина

Рис. 1. Множественность эффектов глюкозамина: NO – оксид азота; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2; ПГЕ2 – простагландин E2; NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин; RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

так как ГА является предшественником ГАГ в реакциях синтеза компонентов внеклеточного матрикса (рис. 1). Симптом-модифицирующее действие ГА связано с его способностью уменьшать ядерную транслокацию транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) за счет разных механизмов, в частности за счет ацетилирования белка-ингибитора NF-κB (рис. 1).

В классических экспериментальных моделях ГА стимулировал продукцию ГАГ и протеогликанов, ингибировал индуцированную интерлейкином (ИЛ) 1 активность агрекиназы в хондроцитах, замедляя деградацию агрекана. Описаны новые механизмы противовоспалительного действия ГА: подавление продукции ИЛ-1β, индуцированной циклооксигеназой (ЦОГ) 2 и ИЛ-6, без влияния на ЦОГ-1. Уменьшение повреждения хряща (структурно-модифицирующее действие препарата) было выявлено в эксперименте на животных.

Эффективность ГА при ОА показана во многих клинических исследованиях и обзорах. По данным Кокрановского обзора 2005 г. [38], включающего 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), терапия ГС приводила к статистически значимому уменьшению интенсивности боли в суставах и улучшению функции по индексам Лекена и WOMAC по сравнению с плацебо. В метаанализе P. Eriksen и соавт. [39] еще раз подтверждена эффективность ГА. В 2018 г. Journal of the American Medical Association опубликовал большой систематический обзор (47 РКИ; n=22 037), также показавший, что ГС и хондроитин сульфат (ХС) обладают структурно-модифицирующим действием [40]. Сетевой метаанализ, в котором оценивалась эффективность препаратов, чаще всего назначаемых для лечения ОА коленного сустава (79 РКИ высокого качества; n=15 609), продемонстрировал, что ГА и ХС, имевшие статус лекарственных препаратов, витамин D, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты и комбинация гиалуроновой кислоты с триамцинолоном статистически значимо уменьшали боль и улучшали функцию суставов. Дополнительный анализ данных выявил, что кристаллический ГА и ХС замедляли сужение суставной щели при ОА коленных суставов: средняя разница сужения соста-

вила 0,27 мм (95% ДИ: 0,09–0,46) для ГС и 0,13 мм (95% ДИ: 0,01–0,25) для ХС по сравнению с плацебо [41].

В условиях multimorbidity и связанной с ней полипрагмазии, столь характерных для ОА, чрезвычайный интерес представляют возможные плейотропные эффекты препаратов из группы SYSADOA [42]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ГА может играть определенную роль в профилактике ССЗ [43] и снижении смертности [44]. В исследовании на животных показано, что ГА увеличивает продолжительность жизни за счет имитации низкоуглеводной диеты [45], а исследования на людях последовательно демонстрируют защитный эффект низкоуглеводной диеты на развитие ССЗ [46]. В других исследованиях на животных установлено, что противовоспалительные свойства ГА могут играть профилактическую роль в развитии атеросклероза [47].

В проспективном когортном исследовании была изучена связь между привычным употреблением добавок ГА и риском развития сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт) почти у полумиллиона взрослых в Британском биобанке. Было проанализировано потенциальное изменение эффекта под влиянием других известных факторов риска ССЗ. В этом крупном проспективном исследовании обычное употребление ГА было связано со снижением риска общих сердечно-сосудистых событий на 15% и отдельных сердечно-сосудистых событий на 9–22% (смерть от ССЗ, ИБС и инсульт). Такие ассоциации не зависели от традиционных факторов риска, включая пол, возраст, доход, индекс массы тела, физическую активность, здоровое питание, употребление алкоголя, статус курения, СД, гипертонию, высокий уровень холестерина, артрит, употребление наркотиков и различных пищевых добавок [48].

В нескольких исследованиях *in vitro* сообщалось, что ГА изменяет метаболизм глюкозы и индуцирует резистентность к инсулину, однако эти результаты не были подтверждены в исследованиях на людях, в то время как долгосрочное клиническое исследование (3 года) с участием 212 пациентов показало, что в группе применявших ГА наблюдалось незначительное снижение уровня глюкозы [49]. Предыдущие исследования демонстрируют, что ГА может

влиять на состояние воспаления [50, 51], которое также было связано с метаболизмом глюкозы, резистентностью к инсулину и риском развития СД 2-го типа [52].

В проспективном исследовании, проведенном Н. Ма и соавт. [53], были проанализированы 404 508 участников из Британского биобанка, которые не страдали диабетом на исходном этапе и заполнили анкету об использовании добавок. За 8,1 года наблюдения было задокументировано 7 228 случаев СД 2-го типа. Употребление ГА было связано со значительно более низким риском данного заболевания (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,78–0,89) после корректировки на возраст, пол, индекс массы тела, расу, факторы образа жизни, историю заболеваний и использование других добавок. У участников с более высоким исходным уровнем С-реактивного белка в крови эта обратная связь была более выражена, чем при более низком уровне этого маркера воспаления ($p=0,02$). Оценка генетического риска СД 2-го типа не изменила эту связь ($p=0,99$). Авторы приходят к выводу, что обычное употребление ГА было связано со снижением риска развития СД 2-го типа на 17%. Эта связь не зависела от традиционных факторов риска СД 2-го типа, социально-экономических факторов и использования других добавок.

В исследовании М. Ли и соавт. [54] было проанализировано влияние ГА на риск развития подагры. На исходном этапе 53 433 (22,1%) женщины и 30 685 (15,8%) мужчин сообщили о постоянном употреблении ГА. За средний период наблюдения 12,1 года у 1 718 (0,7%) женщин и 5 685 (2,9%) мужчин развилась подагра. После многофакторной корректировки на основные факторы риска применение ГА было связано со значительно более низким риском обострения подагры у женщин (ОР=0,81; 95% ДИ: 0,71–0,92), но не у мужчин (ОР=1,05; 95% ДИ: 0,97–1,13) по сравнению с отказом от употребления ($p<0,001$). Показатели генетического риска подагры существенно не изменили связь между употреблением ГА и риском обострения подагры как у мужчин ($p=0,548$), так и у женщин ($p=0,183$). Авторы приходят к выводам, что регулярное употребление ГА было связано с более низким риском развития подагры у женщин, но не у мужчин.

В когортное исследование, проведенное G. Li и соавт. [55], в период с 2006 по 2010 г. были включены 439 393 участника (средний возраст 56 лет; 53% женщин), которые наблюдались до 2020 г. О регулярном приеме ГА в начале исследования сообщили 82 603 (18,80%) из них. За время наблюдения был задокументирован 1 971 (0,45%) случай рака легких. Употребление ГА было статистически значимо связано со снижением риска его развития (ОР=0,84; 95% ДИ: 0,75–0,92; $p<0,001$) и смертности от этого заболевания (ОР=0,88; 95% ДИ: 0,81–0,96; $p=0,002$) в полностью скорректированных моделях. Более сильная связь между употреблением ГА и снижением риска развития рака легких наблюдалась у участников с семейным анамнезом этого заболевания по сравнению с участниками, которые не имели таких родственников. Авторы, основываясь на данных этого общенационального проспективного когортного исследования, делают выводы о том, что регулярное употребление ГА было в значительной степени связано со снижением риска развития рака легких и смертности от него.

В когортном рандомизированном исследовании, проведенном J. Zheng и соавт. [56], за период наблюдения в течение 8,9 года было зарегистрировано 2 458 случаев деменции от всех причин, 924 случая болезни Альцгеймера (БА) и 491 случай сосудистой деменции. При многофак-

торном анализе ОР развития деменции от всех причин, БА и сосудистой деменции у пациентов, принимавших ГА, составил 0,84 (95% ДИ: 0,75–0,93), 0,83 (95% ДИ: 0,71–0,98) и 0,74 (95% ДИ: 0,58–0,95) соответственно. Обратная связь между употреблением ГА и БА оказалась сильнее среди участников в возрасте старше 60 лет ($p=0,04$). Авторы считают, что результаты этой крупномасштабной работы свидетельствуют о потенциальных причинно-следственных связях между употреблением ГА и более низким риском развития деменции.

В популяционное проспективное когортное исследование, в котором оценивали смертность от всех причин и смертность от ССЗ, рака, заболеваний органов дыхания и пищеварения, были включены 495 077 женщин и мужчин (средний возраст 56,6±8,1 года) из исследования Британского биобанка. Участники были набраны с 2006 по 2010 г. и находились под наблюдением до 2018 г. На исходном этапе 19,1% участников сообщили о регулярном употреблении добавок с ГА. За период наблюдения в среднем 8,9 года было зарегистрировано 19 882 случая смерти от всех причин, включая 3 802 случая смерти от ССЗ, 8 090 – от рака, 3 380 – от респираторных заболеваний, 1 061 – от заболеваний пищеварительной системы. В многофакторных скорректированных анализах ОР смертельных случаев, связанных с употреблением ГА, составил 0,85 (95% ДИ: 0,82–0,89) для смертности от всех причин; 0,82 (95% ДИ: 0,74–0,90) – для смертности от ССЗ; 0,94 (95% ДИ: 0,88–0,99) – для смертности от рака; 0,73 (95% ДИ: 0,66–0,81) – для смертности от респираторных заболеваний; 0,74 (95% ДИ: 0,62–0,90) – для смертности от болезней органов пищеварения. Обратная связь употребления ГА со смертностью от всех причин, по-видимому, была несколько сильнее среди курильщиков, которые курят в настоящее время, чем среди тех, кто не курит в настоящее время ($p=0,00080$). Таким образом, регулярный прием ГА был связан с более низкой смертностью от всех причин, включая рак, ССЗ, респираторные и пищеварительные заболевания [57].

В 2023 г. принята Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов «Мультиморбидность при ОА и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия». В Резолюции подчеркивается, что лечение больного ОА в реальной клинической практике должно быть основано на индивидуальной оценке состояния здоровья с учетом коморбидных заболеваний, а имеющиеся данные о внесуставных эффектах SYSADOA важно учитывать при индивидуализированном лечении пациентов с различными коморбидными состояниями. Учитывая данные исследований, приведенных в статье, можно сделать вывод о важности раннего назначения и регулярного приема препаратов из группы SYSADOA, особенно у пациентов с коморбидными состояниями.

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

- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: A Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10264):1711-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. [Alexeeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
- Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ, Иванова ОН, Лесняк ОМ, Меньшикова ЛВ, и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11-17. [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, Ivanova ON, Lesnyak OM, Menshikova LV, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11-17 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
- Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P, et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):183-191. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.001
- 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*. 2020;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
- Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, Nevitt MC, Felson D, Jones G, et al.; PCCOA Steering Committee. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: An international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):529-545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2
- Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: Population based cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165
- Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016;6:39672. doi: 10.1038/srep39672
- Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002624. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002624
- Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: A meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013
- Macêdo MB, Santos VMOS, Pereira RMR, Fuller R. Association between osteoarthritis and atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2022;161:111734. doi: 10.1016/j.exger.2022.111734
- Xie Y, Zhou W, Zhong Z, Zhao Z, Yu H, Huang Y, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(2):711-724. doi: 10.1007/s10067-020-05216-y
- King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: Update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):841-850. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031
- Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: Systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
- Schwab P, Dhamane AD, Hopson SD, Moretz C, Annavarapu S, Burslem K, et al. Impact of comorbid conditions in COPD patients on health care resource utilization and costs in a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:735-744. doi: 10.2147/COPD.S112256
- Huang SW, Wang WT, Chou LC, Liao CD, Liou TH, Lin HW. Osteoarthritis increases the risk of dementia: A nationwide cohort study in Taiwan. *Sci Rep*. 2015;5:10145. doi: 10.1038/srep10145
- Ryu E, Chamberlain AM, Pendegraft RS, Petterson TM, Bobo WV, Pathak J. Quantifying the impact of chronic conditions on a diagnosis of major depressive disorder in adults: A cohort study using linked electronic medical records. *BMC Psychiatry*. 2016;16:114. doi: 10.1186/s12888-016-0821-x
- Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front Immunol*. 2018;9:1830. doi: 10.3389/fimmu.2018.01830
- Favazzo LJ, Hendsi H, Villani DA, Soniwala S, Dar QA, Schott EM, et al. The gut microbiome-joint connection: Implications in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):92-101. doi: 10.1097/BOR.0000000000000681
- Schott EM, Farnsworth CW, Grier A, Lillis JA, Soniwala S, Dadourian GH, et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight*. 2018;3(8):e95997. doi: 10.1172/jci.insight.95997
- Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Yan Z, Guilak F. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: Effects of short-term exercise. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):443-453. doi: 10.1002/art.33332
- Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):761-765. doi: 10.1136/ard.2008.106930
- Boer CG, Radjabzadeh D, Uitterlinden AG, Kraaij R, van Meurs JB. The role of the gut microbiome in osteoarthritis and joint pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:S10. doi: 10.1016/j.joca.2017.02.033
- Coulson S, Butt H, Vecchio P, Gramotnev H, Vitetta L. Green-lipped mussel extract (*Perna canaliculus*) and glucosamine sulphate in patients with knee osteoarthritis: Therapeutic efficacy and effects on gastrointestinal microbiota profiles. *Inflammopharmacology*. 2013;21(1):79-90. doi: 10.1007/s10787-012-0146-4
- Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002
- Liu Y, Ding W, Wang HL, Dai LL, Zong WH, Wang YZ, et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(9):1257-1265. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.009
- Wang J, Gu X, Yang J, Wei Y, Zhao Y. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and TMAO levels in patients with preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:409. doi: 10.3389/fcimb.2019.00409
- Hao X, Shang X, Liu J, Chi R, Zhang J, Xu T. The gut microbiota in osteoarthritis: Where do we stand and what can we do? *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):42. doi: 10.1186/s13075-021-02427-9
- Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016;124:11-20. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.020

32. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: A step forward. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864
33. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *J Orthop.* 2016;13(4):347-351. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.029
34. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):568-573. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007
35. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):9-21. doi: 10.1002/art.39842
36. Turroni S, Pedersini P, Villafañe JH. The human gut microbiome and its relationship with osteoarthritis pain. *Pain Med.* 2021;22(7):1467-1469. doi: 10.1093/pm/pnaa422
37. Алексеева ЛИ, Ли́ла АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология.* 2021;15(2):112-119. [Alexeeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: Current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):112-119 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119
38. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2
39. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1844-1855. doi: 10.1002/acr.22376
40. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbetta B, Gualtieri F, Azzolina D, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(24):2564-2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319
41. Beaudart C, Lengelé L, Leclercq V, Geerinck A, Sanchez-Rodriguez D, Bruyère O, et al. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: A systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon. *Drugs.* 2020;80(18):1947-1959. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8
42. Филатова ЮС, Ялыцева НВ, Леонтьева ЕА. Плейотропные эффекты терапии остеоартрита. *Медицинский совет.* 2024;18(22):96-104. [Filatova YS, Yaltseva NV, Leontieva EA. Pleiotropic effects of osteoarthritis therapy. *Medical Council.* 2024;(22):96-104 (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2024-53
43. Sibbritt D, Adams J, Lui CW, Broom A, Wardle J. Who uses glucosamine and why? A study of 266,848 Australians aged 45 years and older. *PLoS One.* 2012;7:e41540. doi: 10.1371/journal.pone.0041540
44. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6
45. Weimer S, Priebs J, Kuhlow D, Groth M, Priebe S, Mansfeld J, et al. D-glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nat Commun.* 2014;5:3563. doi: 10.1038/ncomms4563
46. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(5):309-318. doi: 10.7326/M14-0180
47. Yao D, Xu L, Xu O, Li R, Chen M, Shen H, et al. O-linked β -N-acetylglucosamine modification of A20 enhances the inhibition of NF- κ B (nuclear factor- κ B) activation and elicits vascular protection after acute endoluminal arterial injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):1309-1320. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310468
48. Ma H, Li X, Sun D, Zhou T, Ley SH, Gustat J, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: Prospective study in UK Biobank. *BMJ.* 2019;365:11628. doi: 10.1136/bmj.11628
49. Patti ME, Virkamäki A, Landaker EJ, Kahn CR, Yki-Järvinen H. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine *in vivo* induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle. *Diabetes.* 1999;48(8):1562-1571. doi: 10.2337/diabetes.48.8.1562
50. Yomogida S, Hua J, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine suppresses interleukin-8 production and ICAM-1 expression by TNF- α -stimulated human colonic epithelial HT-29 cells. *Int J Mol Med.* 2008;22(2):205-211.
51. Azuma K, Osaki T, Wakuda T, Tsuka T, Imagawa T, Okamoto Y, et al. Suppressive effects of N-acetyl-D-glucosamine on rheumatoid arthritis mouse models. *Inflammation.* 2012;35(4):1462-1465. doi: 10.1007/s10753-012-9459-0
52. Hu FB, Stampfer MJ. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1715-1716. doi: 10.1161/01.ATV.0000094360.38911.71
53. Ma H, Li X, Zhou T, Sun D, Liang Z, Li Y, et al. Glucosamine use, inflammation, and genetic susceptibility, and incidence of type 2 diabetes: A prospective study in UK biobank. *Diabetes Care.* 2020;43(4):719-725. doi: 10.2337/dc19-1836
54. Liu M, Ye Z, Zhang Y, Yang S, Wu Q, Zhou C, et al. Associations of habitual glucosamine supplementation with incident gout: A large population based cohort study. *Biol Sex Differ.* 2022;13(1):52. doi: 10.1186/s13293-022-00461-z
55. Li G, Zhang X, Liu Y, Zhang J, Li L, Huang X, et al. Relationship between glucosamine use and the risk of lung cancer: Data from a nationwide prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2101399. doi: 10.1183/13993003.01399-2021
56. Zheng J, Ni C, Zhang Y, Huang J, Hukportie DN, Liang B, et al. Association of regular glucosamine use with incident dementia: Evidence from a longitudinal cohort and Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2023;21(1):114. doi: 10.1186/s12916-023-02816-8
57. Li ZH, Gao X, Chung VC, Zhong WF, Fu Q, Lv YB, et al. Associations of regular glucosamine use with all-cause and cause-specific mortality: A large prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):829-836. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217176

Алексеева Л.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Раскина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

Таскина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

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

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

Нейтрофилы при АНЦА-ассоциированном системном васкулите: патогенетическое значение и возможные терапевтические стратегии

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, Е.Л. Насонов¹, И.Ю. Попов¹, А.А. Соколов⁴, А.М. Лила^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
³ФГАУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семеновская, 38
⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Central State Medical Academy of the Administrative Directorate

Обзор посвящен современным представлениям о значении нейтрофилов в патогенезе ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системного васкулита (СВ). Обсуждаются многочисленные сигнальные пути регуляции функции нейтрофилов в ходе развития АНЦА-СВ, включая роль нейтрофильных протеаз, внеклеточных ловушек нейтрофилов, компонентов комплемента, особенностей межклеточного взаимодействия. Анализируется влияние экстракорпоральных методов лечения. Рассматриваются перспективные цели терапевтических стратегий.

Ключевые слова: нейтрофилы, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, внеклеточные ловушки нейтрофилов, нейтрофильные протеазы, С5а компонент комплемента, фармакотерапия, авакопан, экстракорпоральные методы лечения

Для цитирования: Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ, Попов ИЮ, Соколов АА, Лила АМ. Нейтрофилы при АНЦА-ассоциированном системном васкулите: патогенетическое значение и возможные терапевтические стратегии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):338–347.

NEUTROPHILS IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: THE ROLE IN THE PATHOGENESIS AND PROMISING THERAPEUTIC STRATEGIES

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Evgeny L. Nasonov¹, Ivan Yu. Popov¹, Alexey A. Sokolov⁴, Aleksander M. Lila^{1,5}

The review focuses on the latest data on the role of neutrophils in the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis (AAV). Numerous signaling pathways for the regulation of neutrophil function during AAV development are discussed, including the role of neutrophil proteases, neutrophil extracellular traps, the influence of complement components and intercellular interactions. The impact of extracorporeal treatments is discussed. The perspective goals of therapy are considered.

Key words: neutrophils, ANCA-associated systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, neutrophil extracellular traps, neutrophil proteases, C5a complement component, pharmacotherapy, avacopan, extracorporeal treatments

For citation: Beketova TV, Nasonov EL, Popov IYu, Sokolov AA, Lila AM. Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: The role in the pathogenesis and promising therapeutic strategies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):338–347 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-338-347

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу тяжелых полиорганных заболеваний, включающую гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1], объединенные общими патогенетическими механизмами некротизирующего васкулита преимущественно сосудов мелкого калибра, среди которых центральное место занимают гиперпродукция АНЦА и патология нейтрофильных гранулоцитов. Несмотря на достигнутый в последние десятилетия прогресс в лечении АНЦА-СВ, вопрос безрецидивного течения заболевания до настоящего времени окончательно не решен [2]. Остается актуальным поиск потенциально эффективных стратегий фармакотерапии, многообещающей целью представляется воздействие на реакции нейтрофилов.

При АНЦА-СВ эпитопной мишенью для аутоантител в первую очередь являются основные компоненты первичных (азурофильных) гранул цитоплазмы нейтрофилов — миелопероксидаза (МПО) и протеиназа 3 (ПР3). Наблюдается взаимосвязь специфичности АНЦА с принадлежностью к одной из трех нозологических форм АНЦА-СВ. Так, при ГПА в большинстве случаев присутствуют антитела к ПР3; примерно у половины пациентов с МПА выявляют антитела к МПО (в остальных случаях — к ПР3); среди больных ЭГПА АНЦА определяют примерно у 30–45% и всегда со специфичностью к МПО [1]. У пациентов с АНЦА-СВ и антителами к ПР3 выявлено повышение уровня домена 17 металлопептидазы ADAM (ADAM17, a disintegrin and metalloproteinase 17) и полимеров α1-трипсина [3]. Стоит отметить, что, помимо МПО и ПР3, АНЦА могут связываться и с некоторыми другими компонентами

of the President
of the Russian Federation
121359, Russian
Federation, Moscow,
Marshala Timoshenko str.,
19, building 1A
³Moscow Polytechnic
University
107023, Russian
Federation, Moscow,
Bolshaya
Semyonovskaya str., 38
⁴North-Western State
Medical University
named after I.I. Mechnikov
191015, Russian
Federation,
Saint-Petersburg,
Kirochnaya str., 41
⁵Russian Medical
Academy of Continuous
Professional Education
of the Ministry
of Healthcare
of the Russian Federation
125993, Russian
Federation, Moscow,
Barrikadnaya str., 2/1,
building 1

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

Поступила 04.06.2025
Принята 17.06.2025

цитоплазмы нейтрофилов, включая лактоферрин, α -енолазу, азуроцидин, бактерицидный белок, повышающий проницаемость, катепсин G, эластазу, дефенсин, моэсин и мембранный гликопротеин, связанный с лизосомами 2 (LAMP2, lysosomal-associated membrane protein 2). Диагностическая ценность АНЦА, специфичных к этим эпитолам, низкая; тем не менее, продолжается изучение их патогенетического значения [4, 5]. Так, антитела к LAMP2 обнаруживают у 73–95% больных с активным АНЦА-СВ с поражением почек [6, 7]. Показано, что антитела к LAMP2 могут индуцировать апоптоз эндотелиоцитов *in vitro*, способствовать активации нейтрофилов, подавляя их апоптоз и стимулируя нетоз (NETosis) [6, 8] с высвобождением «сетевых» структур, внеклеточных ловушек нейтрофилов (ВЛН или NETs (neutrophil extracellular traps) [9, 10].

Ключевым стартовым этапом патогенеза АНЦА-СВ является премирование нейтрофилов, в свою очередь, приводящее к экспрессии на клеточной мембране протеаз PR3 и МПО, где с ними могут связываться АНЦА, индуцируя активацию и дегрануляцию нейтрофилов [11, 12], что запускает цепь патологических реакций. Премирование нейтрофилов может индуцироваться различными стимулами, прежде всего интерлейкином (ИЛ) 1 β [13] и фактором некроза опухоли α (ФНО- α) [11, 14–16], липополисахаридом [16, 17]; возможно влияние С5а компонента комплекса или передачи сигналов Toll-подобного рецептора (TLR, Toll-like receptor) [18, 19], ИЛ-6 [20], ИЛ-8 [21], ИЛ-18 [22], амфотерина, фактора ингибирования миграции макрофагов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [16, 23] содержание которых у пациентов с АНЦА-СВ повышено по сравнению с контролем [24]. Ряд этих стимулов также способствует экспрессии эндотелиальных селектинов и адгезии нейтрофилов, их последующему движению вдоль сосудистой стенки, трансэндотелиальной миграции и воспалительному повреждению эндотелия [25]. ГМ-КСФ может стимулировать пролиферацию и активацию нейтрофилов [26].

Связывание Fc-фрагмента антитела с Fc γ R, помимо активации нейтрофилов, способствует их плотной адгезии к эндотелию и воспалительному повреждению последнего. Кроме того, АНЦА напрямую стимулируют высвобождение из моноцитов и нейтрофилов ИЛ-8 [27], повышающего экспрессию адгезивных молекул и адгезию нейтрофилов [28], способствующего привлечению нейтрофилов в ткань легких [29]. При повреждении эндотелия происходят дальнейшее рекрутирование и активация нейтрофилов через альтернативный путь активации комплемента.

Значение нейтрофильных протеаз

При стимуляции нейтрофилов происходит высвобождение из них цитоплазматических гранул, содержащих сериновые протеазы, включая PR3, МПО, нейтрофильную эластазу, кальпротектин (S100A8/A9), катепсин G, которые проявляют широкий спектр эффектов, таких как расщепление белков внеклеточного матрикса, участие в стимуляции ВЛН и тромбообразовании, взаимодействие с медиаторами воспаления, хемотаксическая активность [30, 31]. Дефензины, составляющие 30–50% белкового содержимого азурофильных гранул, обладают выраженной цитотоксичностью в отношении легочных эпителиальных клеток и фибробластов, способствуют повреждению легких [32]. Показано, что кальпротектин, высвобождаемый нейтрофилами и макрофагами при их активации, повышен у больных активным АНЦА-СВ [33, 34]. Кроме того, даже в стадии ремиссии АНЦА-СВ уровень сывороточного кальпротектина остается высоким, что может отражать персистенцию активации нейтрофилов в бессимптомную фазу заболевания, повышающую риск рецидива [34]. При АНЦА-СВ увеличен уровень липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов (NGAL, neutrophil gelatinase associated lipocalin), высвобождаемого различными типами клеток, включая нейтрофилы [35]. Интересно, что у пациентов с АНЦА-СВ NGAL может проявлять защитные свойства в отношении повреждения почки, подавляя Т-хелперы (Th, T helper) 17-го типа [36].

Значение системы комплемента

При АНЦА-СВ доказано участие в процессе активации нейтрофилов альтернативного пути системы комплемента. Так, исследования на моделях АНЦА-СВ у животных и *in vitro* продемонстрировали важную роль С5а и нейтрофильного рецептора C5aR (CD88) [37]. Связывание С5а с C5aR1 запускает воспалительный каскад, который приводит к прогрессированию заболевания за счет самоподдерживающейся петли амплификации [38, 39]. В активную стадию АНЦА-СВ отмечаются более высокие уровни продукции компонентов комплемента С3а, С5а, мембраноатакующего комплекса C5b-9 и Bb, чем в фазу ремиссии [40]. Показано увеличение фрагмента Ba в плазме и моче пациентов с АНЦА-СВ, что ассоциировалось с рецидивом [41]. Нейтрофилы высвобождают белок пропердин, способствующий усилению альтернативного пути комплемента и тем самым – активации нейтрофилов [42]. Важное значение патологии комплемента получило подтверждение в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РПКИ) [43–45] низкомолекулярного

перорального антагониста C5aR авакопана, продемонстрировавших его высокую эффективность для лечения АНЦА-СВ.

Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов

При АНЦА-СВ выраженность образования ВЛН ассоциируется с активностью и тяжестью заболевания [46]. Следует отметить, что презентация цитоплазматических антигенов может происходить как при экспрессии их на поверхности клеточной мембраны, так и в процессе высвобождения при образовании ВЛН [10]. В свою очередь, АНЦА способны индуцировать экспрессию молекулы адгезии ($\beta 2$ -интегрин) на мембране нейтрофилов, что является необходимым условием для формирования ВЛН [47].

В составе ВЛН выявляют более 300 белков, в том числе подвергнутых посттрансляционной модификации, при этом ДНК и гистоны являются основными компонентами всех типов ВЛН [10, 48]. Для образования ВЛН необходима пептидил-аргинин деаминаза 4-го типа (PAD4, peptidyl arginine deaminase 4) – фермент, участвующий в цитруллинировании гистонов, а также МПО и нейтрофильная эластаза, способствующие деконденсации и высвобождению хроматина. На ранней стадии АНЦА-СВ в почке в зоне фибриноидного некроза обнаруживают отложения цитруллинированного гистона, МПО и PAD4 [49], а также усиленное образование ВЛН, содержащих LAMP-2 [8].

При АНЦА-СВ ВЛН присутствуют в пораженных клубочках почек [8, 49], коже [50], в структуре тромба [51]. Показано, что активированные тромбоциты способствуют формированию ВЛН [52]. Так, тромбоцитарный фактор 4 (CXCL4, chemokine (C-X-C motif) ligand 4), высвобождаемый тромбоцитами после стимуляции агонистом TLR9, увеличивает образование ВЛН у пациентов с АНЦА-СВ [53]. ВЛН способны активировать аутореактивные В-клетки при помощи TLR9, что, в свою очередь, вызывает продукцию АНЦА [54].

Вместе с тем высказывается гипотеза двойной роли АНЦА, которые, помимо индукции ВЛН, также могут способствовать их удалению, в частности посредством опсонизации и образования иммунных комплексов. Это предположение поддерживает выявленная у пациентов с ремиссией АНЦА-СВ отрицательная корреляция между содержанием в циркуляции антител к ПРЗ и остатками ВЛН [55].

Взаимодействие нейтрофилов с Т- и В-клетками

Цитокины, продуцируемые Т-клетками (ФНО- α , ГМ-КСФ, интерферон γ), могут премировать нейтрофилы [11, 14–16], запуская каскад патологических реакций, связанных с АНЦА. В свою очередь, нейтрофилы являются источником ИЛ-17. Отмечено, что сывороточный уровень ИЛ-17 и число циркулирующих аутоантиген-специфичных Th17-клеток у больных АНЦА-СВ повышены по сравнению со здоровыми донорами [56, 57]. В дебюте АНЦА-СВ с поражением почек уровень сывороточного креатинина коррелирует с числом клеток в ткани почки, экспрессирующих ИЛ-17 (нейтрофилов и Т-клеток) [58]. Интересно, что у пациентов с АНЦА-СВ наблюдается повышение в периферической крови уровней цитокинов, продуцируемых Th1, Th2 и Th17 (ИЛ-17+) клетками [59].

Показано, что α -токсин *Staphylococcus aureus*, носительство которого ассоциируется с рецидивом ГПА [60, 61],

способствует секреции CD4 Т-лимфоцитами ИЛ-17А [62]. Активация нейтрофилов и высвобождение ВЛН, направленных на захват и инактивацию бактерий, может приводить к экспансии АНЦА-реактивных В-клеток [54, 63].

В-клетки играют ключевую роль в патогенезе АНЦА-СВ [4, 5, 24, 64]. В свою очередь, нейтрофилы способны оказывать влияние на функции В-клеток, поскольку потенциально являются источником В-лимфоцитарного стимулятора (BAFF, B cell activating factor) и лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL, a proliferation-inducing ligand), способствующих дифференцировке, пролиферации и выживанию В-клеток [65, 66]. Показано *in vitro*, что нейтрофилы после стимуляции АНЦА выделяют BAFF и APRIL [67]. В крови пациентов с АНЦА-СВ выявляют повышение уровня BAFF, отмечают корреляцию между BAFF и титром АНЦА, активностью заболевания [68–70]. Высокий уровень BAFF может смещать функции В-клеток в сторону аутореактивного репертуара [68]. Таким образом, активированные нейтрофилы могут усиливать АНЦА-индуцированное повреждение, повышая выживание В-клеток и дифференцировку плазматических клеток, что, в свою очередь, способствует усилению синтеза аутоантител [67].

АНЦА-СВ, нейтрофилы и экстракорпоральные методы лечения

У пациентов с АНЦА-СВ, нуждающихся в заместительной почечной терапии, отмечаются наиболее низкие показатели выживаемости [71]. Следует отметить, что перфузия крови через экстракорпоральный диализный контур может способствовать активации нейтрофилов, образованию ВЛН. Повышение уровня внеклеточной ДНК под влиянием ГД является предиктором смертности от всех причин в течение 1–3 лет [72].

Свидетельства активации нейтрофилов во время ГД представили S. Viebeg и соавт. [73], показавшие, что через 2–4 часа после начала сеанса ГД повышаются уровни маркеров активации нейтрофилов, включая ВЛН, внеклеточной ДНК, кальпротектина, активности пероксидазы плазмы ($p < 0,05$). При этом изменение уровней ВЛН коррелировало с изменением активности пероксидазы и кальпротектина ($p < 0,05$ и $p = 0,02$ соответственно). После ГД отмечается значительное повышение в плазме уровней МПО и пентраксина 3 [74]. В период ГД уровень маркера активации эндотелия растворимой межклеточной молекулы адгезии коррелировал с образованием ВЛН ($p = 0,01$) [73]. При этом иммуносупрессанты (глюкокортикоиды (ГК), антимагнетолиты, ингибиторы кальциневрина) и антикоагулянтная терапия не влияли на активацию нейтрофилов под действием ГД. Интересно, что на фоне перитонеального диализа активация нейтрофилов была статистически значимо ниже ($p < 0,05$). В отличие от перитонеального диализа, при ГД большие объемы крови быстро и напрямую подвергаются воздействию чужеродных компонентов диализного контура.

При сравнении пациентов, получающих ГД и имеющих повышение С-реактивного белка (СРБ) более 10 мг/дл, с контролем (СРБ < 5 мг/дл), в группе воспаления в просвете мембраны полых волокон диализатора выявлено повышение уровня внеклеточной ДНК, амфотерина, МПО, ВЛН, фибриновых волокон и тромбоцитарных тромбов [75]. При этом молекулярные паттерны

повреждения ассоциировались с тяжестью диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что свидетельствует о связи между воспалением, активацией коагуляции и тромбообразованием в диализаторе.

Обсуждается, что образование ВЛН во время ГД и их биологическая активность в период между сеансами ГД поддерживают системное воспаление [76]. Таким образом, активация нейтрофилов, комплемента и воспаления на фоне ГД выходят за рамки традиционных последствий бионесовместимости диализных мембран. Несомненно, у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ГД или другими экстракорпоральными методами, эти обстоятельства могут пролонгировать патологические реакции.

Опубликованный М. Walsh и соавт. в 2022 г. метаанализ девяти рандомизированных клинических исследований (РКИ) плазмообмена (ПО) у пациентов с АНЦА-СВ свидетельствовал о том, что процедура не оказывала позитивного влияния на смертность от всех причин [77], в том числе не выявлено доказательств клинически значимой пользы ПО при диффузном альвеолярном кровотечении. Кроме того, ПО на 8,5–13,5% повышал риск серьезных инфекций через 12 месяцев, и отсутствовало положительное влияние на показатели качества жизни [77].

На протяжении десятилетий ПО используют в качестве дополнительного метода лечения АНЦА-СВ, принимая во внимание прямую цитотоксическую роль АНЦА. В 1991 г. впервые описано применение ПО в схеме индукционной терапии у 48 пациентов с АНЦА-СВ и быстро прогрессирующим гломерулонефритом, что способствовало улучшению функции почек, в том числе с отменой ГД [78]. Позже эффективность ПО была подтверждена в РКИ МЕРЕХ [79]. С 2018 г. в Японии у пациентов с АНЦА-СВ и гломерулонефритом ПО (а также каскадная плазмодифiltrация) [80] покрывается системой страхования Японии.

Вместе с тем при анализе 427 случаев АНЦА-СВ с тяжелым поражением почек, подтвержденным биопсией [81], в общей когорте существенных преимуществ ПО не было обнаружено, но в группу с более вероятной пользой от ПО вошли пациенты с МПА, антителами к МПО, высоким уровнем креатинина, наличием в клубочках полулуний и гломерулосклероза, высоким индексом Брикса (учитывающим процент неизмененных клубочков, атрофии канальцев и интерстициального фиброза).

В последние годы появились исследования, ставящие под сомнение целесообразность применения ПО при АНЦА-СВ [77, 82, 83]. В частности, в опубликованном в 2020 г. крупном РКИ REXIVAS, включившем 704 пациента с АНЦА-СВ, не удалось продемонстрировать преимуществ ПО в отношении общего первичного исхода (терминальной стадии заболевания почек) и смертности через 12 месяцев [82]. В 2024 г. исследователи РКИ REXIVAS высказали мнение о том, что при АНЦА-СВ тяжелого течения ни ПО, ни ГК не оказывают влияние на риск рецидива [83].

В Японии с начала 1990-х гг. активно внедряются в клиническую практику методы сорбционного лейкоцитафереза (сЛЦА) для лечения аутоиммунных заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита (РА). Механизм удаления лейкоцитов при использовании сорбционного фильтра Cellsorba (Asahi Medical Co., Ltd., Япония) состоит в эффекте адгезии клеток к тонкому волокну (диаметром от 1,7 до 3,0 мкм) и механическом просеивании, при этом удаляется больше гранулоцитов и моноцитов, чем лимфоцитов [84]. У пациентов с РА после сЛЦА

в сыворотке крови статистически значимо уменьшаются концентрации ФНО- α , ИЛ-15, RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted), ГМ-КСФ [85], ИЛ-6 [86] и наблюдается снижение экспрессии на поверхности гранулоцитов CD11a, CD11b и CD18 [85]. При этом увеличение ИЛ-10 коррелировало с клиническим эффектом сЛЦА.

Сорбционная колонка Adacolumn (Japan Immuno Research Laboratories Co., Ltd., Япония), содержащая гранулы ацетилцеллюлозы диаметром 2 мм, связывает комплемент и, возможно, абсорбирует клетки, экспрессирующие рецепторы комплемента, включая CD11b [87]. Около 90% абсорбированных клеток составляют гранулоциты (преимущественно нейтрофилы), а также моноциты. Клиническая эффективность с уменьшением воспалительной активности после процедур могут быть объяснены как снижением выработки провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8, так и изменением экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах и других клетках [87, 88]. Степень снижения ФНО- α и ИЛ-1 после использования Adacolumn пропорциональна длительности лечения.

М. Hasegawa и соавт. опубликовали опыт применения сЛЦА с использованием Cellsorba и Adacolumn для лечения пациентов с АНЦА-СВ [89, 90]. Так, при сравнительном исследовании двух групп (комбинация сЛЦА и ГК внутри у 10 пациентов и ГК внутривенно и ГК внутри у 12 пациентов) статистически значимые различия в восстановлении функции почек отсутствовали, но отмечены лучшие показатели выживаемости через 1 год у пациентов с АНЦА-СВ, получавших сЛЦА (90% и 30% соответственно) [89]. После сЛЦА в плазме крови статистически значимо повышались концентрации растворимых рецепторов ФНО- α ($p < 0,001$) и ИЛ-10, снижалась экспрессия на гранулоцитах CD63 ($p < 0,05$) [90].

В качестве перспективного направления лечения активного АНЦА-СВ с потребностью в ГД можно рассматривать селективную плазмсорбцию внеклеточной ДНК с применением сорбционной колонки «НуклеоКор®», предназначенной для удаления внеклеточной ДНК и ВЛН в экстракорпоральных процедурах с обработкой 2–3 объемов плазмы. Уменьшение избыточного образования ВЛН в крови и ткани почек позволяет предотвратить вторичное повреждение нефронов плазменной внеклеточной ДНК. Показаны эффективность и безопасность колонки у пациентов с сепсисом [91]. Клинический опыт применения селективной плазмсорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®», зарегистрированной в Российской Федерации (РЗН 2022/18982, 26.12.2024), получен при лечении системной красной волчанки [92].

Возможные стратегии терапии АНЦА-СВ, воздействующие на реакции нейтрофилов

Проведенные за последние годы исследования, во многом изменившие взгляды на механизмы АНЦА-СВ, подтвердили ключевую роль системы комплемента и поместили на одну из важных позиций блокаду C5aR с использованием его низкомолекулярного антагониста авакопана. Проведенные РПКИ стали основанием для разрешения к применению при АНЦА-СВ авакопана в октябре 2021 г. в США, в январе 2022 г. в Европе и в 2025 г. в России [43–45].

В РПКИ II фазы CLEAR (C5aR inhibitor on Leukocytes Exploratory ANCA-associated Renal Vasculitis) вошли 67 пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение циклофосфаном (ЦФ) и/или ритуксимабом (РТМ) [43]. Из них 23 пациента в течение 12 недель принимали преднизолон 60 мг/сут. и плацебо (контрольная группа), 22 – авакопан 60 мг/сут. и преднизолон 20 мг/сут., 22 – авакопан 60 мг/сут. без преднизолона. Первичным показателем эффективности была доля пациентов, достигших к 12-й неделе снижения Бирмингемского индекса активности васкулита (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score) на $\geq 50\%$ от исходного. В результате клинический ответ на 12-й неделе был достигнут у 14 (70,0%) из 20 пациентов контрольной группы, у 19 (86,4%) из 22 пациентов в группе авакопан с преднизолоном (различия с контролем – 16,4%; $p=0,002$) и у 17 (81,0%) из 21 пациентов в группе авакопан без преднизолона (различия с контролем – 11,0%; $p=0,01$). Серьезные НР наблюдались у 4 (17%) из 23 пациентов контрольной группы и у 11 (25%) из 44 пациентов в группах, получавших авакопан.

Еще в одном РПКИ II фазы CLASSIC (Clinical ANCA Vasculitis Safety and Efficacy Study of Inhibitor of C5aR) у 42 пациентов с АНЦА-СВ в течение 12 недель оценивали эффективность и безопасность авакопана в комбинации со стандартной терапией (РТМ или ЦФ и преднизолон 60 мг/сут. с последующим его снижением до 10 мг/сут.) [44]. Пациенты были разделены на три группы: 13 пациентов принимали только стандартную терапию и плацебо, 13 пациентов – стандартную терапию и авакопан 10 мг/сут., 16 пациентов – стандартную терапию и авакопан 30 мг/сут. В результате снижение BVAS было значимым во всех трех группах, при этом по достижению ранней ремиссии авакопан 30 мг/сут. превосходил плацебо и авакопан 10 мг/сут. (20%, 8% и 15% соответственно). Серьезные НР возникли у 15% пациентов в группе плацебо и у 17% пациентов, получавших авакопан. Таким образом, авакопан в дополнение к стандартной терапии АНЦА-СВ продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности, в дозе 30 мг/сут. ускорял время достижения ремиссии.

В РПКИ III фазы ADVOCATE принял участие 331 пациент с АНЦА-СВ. Помимо ЦФ или РТМ, 116 из них получали авакопан, 165 – ГК [45]. Ремиссия на 26-й неделе (первая конечная точка) наблюдалась у 72,3% пациентов в группе авакопана и у 70,1% – в группе ГК ($p<0,001$). Устойчивая ремиссия на 52-й неделе (вторая конечная точка) достигнута у 65,7% в группе авакопана и у 54,9% – в группе ГК ($p<0,001$). В результате терапии авакопаном через 52 недели наблюдалось снижение относительного риска рецидива АНЦА-СВ на 54%. Результаты апостериорного анализа пациентов с исходным значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 20 мл/мин продемонстрировали более выраженное повышение СКФ в интервале между 26-й и 52-й неделями на фоне авакопана в сравнении с группой ГК (33,9 и 26,7 мл/мин соответственно), при этом различия между значениями СКФ в двух группах сохранялись через 60 недель ($p=0,053$) [93]. Скорость снижения альбумино-креатининового соотношения была в 3 раза выше на фоне терапии авакопаном в сравнении с ГК. Применение авакопана позволило снизить среднюю кумулятивную дозу ГК на 56% в сравнении со стандартной схемой терапии, что способствовало уменьшению частоты любых НР, потенциально связанных с ГК (66,3% и 80,5% соответственно) [45]. Серьезные НР отмечены у 42,2% пациентов, получавших авакопан, и у 45,1% пациентов, получавших ГК;

серьезные инфекции – у 25% и 31% соответственно. Летальные исходы произошли в двух случаях в группе авакопана (прогрессирование АНЦА-СВ, пневмония) и в 4 случаях в группе ГК (генерализованный микоз, острый коронарный синдром, инфекционный плеврит, неизвестная причина) [45]. Таким образом, в РПКИ ADVOCATE у пациентов с АНЦА-СВ авакопан продемонстрировал сопоставимую эффективность через 26 недель и более высокие результаты в достижении и поддержании ремиссии через 52 недели в сравнении со стандартной терапией с применением высоких доз ГК. Применение авакопана позволяет значительно снизить дозу или заменить ГК в схеме индукционной терапии АНЦА-СВ при удовлетворительном профиле безопасности лечения.

При АНЦА-СВ в двух исследованиях II фазы (IXCHANGE – NCT03895801, US IXPLORE – NCT03712345) получены предварительные свидетельства безопасности и эффективности вилобелимаба, антител к C5a [94].

Опубликованы сообщения эффективного применения при АНЦА-СВ гуманизированного моноклонального антитела экулизумаба, ингибирующего расщепление компонента комплемента C5 и предотвращающего продукцию анафилатоксина C5a, который стимулирует хемотаксис нейтрофилов и нетоз [95]. Экулизумаб подавляет сборку мембраноатакующего комплекса, который может способствовать высвобождению ВЛН [96]. В настоящее время проходит клиническое исследование применения при АНЦА-СВ иптакопана, перорального ингибитора фактора В (NCT06388941).

Как обсуждалось, важную роль в патогенезе АНЦА-СВ играют ВЛН [10, 49, 97], при этом нейтрофилы можно стимулировать к высвобождению ВЛН несколькими путями, включая участие активированных тромбоцитов [53]. В связи с этим рассматривают возможность снижения высвобождения ВЛН за счет блокады активации тромбоцитов с использованием аспирина (необратимо ингибирующего циклооксигеназу и предотвращающего выработку тромбоксана А2), клопидогрела и тикагрелора (блокирующих рецептор тромбоцитов P2Y12) или дипиридамола (предотвращающего активацию как тромбоцитов, так и нейтрофилов) [98–100]. Моноклональное антитело к Р-селектину кризанлизумаб также ингибирует взаимодействие нейтрофилов с тромбоцитами и подавляет трансмиграцию лейкоцитов в зоне повреждения [101].

Предполагается, что моноклональные антитела-антагонисты ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), ИЛ-6 (тоцилизумаб) и ФНО- α (инфликсимаб) снижают высвобождение ВЛН при аутоиммунных заболеваниях [102–105]. Хлорохин и гидроксихлорохин также могут препятствовать активации нейтрофилов и высвобождению ВЛН, потенциально предотвращая аутофагию и ингибируя TLR9 [106–108].

Ингибиторы хемокинового рецептора (CXCR, C-X-C chemokine receptor) 2-го типа данириксин и навариксин и ингибиторы CXCR1/2 ладариксин и репариксин способны предотвращать активацию нейтрофилов, уменьшать рекрутирование нейтрофилов и нетоз в легких [109–111].

Нейтрализующие антитела против хемокина CXCL4 значительно ингибировали образование ВЛН, стимулированное тромбоцитами, у пациентов с АНЦА-СВ [53]. На мышинных моделях сепсиса продемонстрировано, что применение моноклональных антител против CXCL4 (PF4) ограничивало высвобождение продуктов деградации ВЛН и снижало повреждение тканей [112].

Для подавления нетоза и нейтрализации токсичности продуктов деградации ВЛН было разработано множество агентов, направленных на внутриклеточные процессы. Так, СИ-амидин, GSK484-166, GSK199-168 и BMS-P5-169 ингибируют активность PAD4, предотвращая деконденсацию хроматина, что предшествует высвобождению ВЛН [113–117].

Высвобождение из ВЛН цитруллинированных белков нарушает собственную толерантность организма, что приводит к синтезу антител против цитруллинированных белков [118], которые связываются с ВЛН, образуя с ними иммунные комплексы, что приводит к взаимодействию с Fc-рецепторами на поверхности нейтрофилов и дальнейшей стимуляции избыточного образования ВЛН [119]. Интересно, что в исследовании на мышцах продемонстрировано существование подкласса противовоспалительных антител к цитруллинированному белку, предотвращающих развитие нетоза. Данные антитела опсонизируют высвобожденные ВЛН, увеличивая скорость их очищения макрофагами [118]. Планируются клинические исследования моноклонального антитела (СIT-013) к цитруллинированному гистонам H2A и H4, которое ингибирует нетоз и оказывает противовоспалительный эффект [120].

Препараты LDC7559 и дисульфидрам препятствуют активности поробразующего белка гасдермина D, который способствует развитию нетоза путем пироптоза, позволяя МПО и нейтрофильной эластазе проникать в ядро и вызывать деконденсацию хроматина [121, 122]. Показано, что селективный пероральный ингибитор МПО PF-1355 снижает в плазме крови активность МПО, в экспериментальной модели болезни Гудпасчера у животных PF-1355 полностью устранял альбуминурию и восстанавливал функцию почек [123]. Имеются данные о том, что ингибитор норадреналина сивелестат и ингибитор альфа1-протеиназы проластин способны подавлять активность нейтрофильной эластазы [124].

Предполагается, что N-ацетилцистеин, метформин и колхицин оказывают влияние на уменьшение синтеза активных форм кислорода (АФК), тем самым подавляя нетоз, опосредованный АФК [125, 126].

Обсуждая терапевтические эффекты подавления ферроптоза, варианта регулируемого некроза нейтрофилов, для предотвращения повреждения тканей рассматриваются ингибиторы длинноцепочечной КоА-лигазы жирных кислот 4 росиглитазон, PD146176 и дефероксамин, а также небольшие молекулы ферростатинов и липрокс-статинов, которые ингибируют перекисное окисление липидов, возможно, действуя как улавливающие радикалы антиоксиданты [127]. Однако перспективы их использования в клинической практике при АНЦА-СВ ограничены низкой эффективностью.

Заключение

Таким образом, в результате углубления представлений о патологии нейтрофилов за последние годы арсенал терапии АНЦА-СВ пополнился новыми перспективными терапевтическими стратегиями, прежде всего нацеленными на систему компонентов комплемента. Внедрение авакопана, одобренного для применения при АНЦА-СВ, открывает новую парадигму лечения без использования ГК. Несомненно, необходимо продолжение углубленных исследований роли нейтрофилов в патогенезе АНЦА-СВ, что будет способствовать дальнейшему прогрессу в ревматологии.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773
- Bertram A, Lovric S, Engel A, Beese M, Wyss K, Hertel B, et al. Circulating ADAM17 level reflects disease activity in proteinase-3 ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(11):2860-2870. doi: 10.1681/ASN.2014050477
- Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood.* 1997;89:3503-3521. doi: 10.1182/blood.V89.10.3503
- McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2014;36:461-478. doi: 10.1007/s00281-014-0436-6
- Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Schaffner G, Sommer EM, et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: The lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med.* 1995;181(2):585-597. doi: 10.1084/jem.181.2.585
- Peschel A, Basu N, Benharkou A, Brandes R, Brown M, Rees AJ, et al. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):455-463. doi: 10.1681/ASN.2013030320
- Tang S, Zhang Y, Yin SW, Gao XJ, Shi WW, Wang Y, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):408-418. doi: 10.1111/cei.12589
- Sorensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps – the dark side of neutrophils. *J Clin Invest.* 2016;126:1612-1620. doi: 10.1172/JCI184538
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science*

- and Practice. 2023;61(5):513-530 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530
11. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:4115-4119. doi: 10.1073/pnas.87.11.4115
 12. Csernok E, Ernst M, Schmitt W, Bainton DF, Gross WL. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane *in vitro* and *in vivo*. *Clin Exp Immunol*. 1994;95(2):244-250. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06518.x
 13. Noronha IL, Krüger C, Andrassy K, Ritz E, Waldherr R. *In situ* production of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1993;43(3):682-692. doi: 10.1038/ki.1993.98
 14. Charles LA, Caldas ML, Falk RJ, Terrell RS, Jennette JC. Antibodies against granule proteins activate neutrophils *in vitro*. *J Leukoc Biol*. 1991;50(6):539-546. doi: 10.1002/jlb.50.6.539
 15. Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions *in vivo*. *Blood*. 2005;106(6):2050-2058. doi: 10.1182/blood-2005-03-0921
 16. Condliffe AM, Kitchen E, Chilvers ER. Neutrophil priming: Pathophysiological consequences and underlying mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94(5):461-471. doi: 10.1042/cs0940461
 17. Huugen D, Xiao H, van Esch A, Falk RJ, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, et al. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: Role of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol*. 2005;167(1):47-58. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62952-5
 18. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):289-298. doi: 10.1681/ASN.2008050497
 19. Yuan J, Gou SJ, Huang J, Hao J, Chen M, Zhao MH. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R140. doi: 10.1186/ar3873
 20. Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, Guglielmi B, Baldissera E, Cappio S, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):48-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002
 21. Cockwell P, Brooks CJ, Adu D. Interleukin-8: A pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1999;55(3):852-863. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.055003852.x
 22. Hewins P, Morgan MD, Holden N, Neil D, Williams JM, Savage CO, et al. IL-18 is upregulated in the kidney and primes neutrophil responsiveness in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2006;69(3):605-615. doi: 10.1038/sj.ki.5000167
 23. Hellmich B, Csernok E, Trabandt A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) but not granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces plasma membrane expression of proteinase 3 (PR3) on neutrophils *in vitro*. *Clin Exp Immunol*. 2000;120:392-398. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01205.x
 24. Mukae H, Matsumoto N, Ashitani J, Mashimoto H, Kadota J, Nakazato M, et al. Neutrophil-related cytokines and neutrophil products in bronchoalveolar lavage fluid of a patient with ANCA negative Wegener's granulomatosis. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1950-1954. doi: 10.1183/09031936.96.09091950
 25. Halbach L, Lesavre P. Endothelium-neutrophil interactions in ANCA-associated diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1449-1461. doi: 10.1681/ASN.2012020119
 26. Nomura H, Imazeki I, Oheda M, Kubota N, Tamura M, Ono M, et al. Purification and characterization of human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *EMBO J*. 1986;5(5):871-876. doi: 10.1002/j.1460-2075.1986.tb04297.x
 27. Kettritz R, Jennette JC, Falk RJ. Crosslinking of ANCA-antigens stimulates superoxide release by human neutrophils. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(3):386-394. doi: 10.1681/asn.V83386
 28. Ohta N, Fukase S, Aoyagi M. Serum levels of soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28(4):311-314. doi: 10.1016/s0385-8146(01)00097-9
 29. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM. Interleukin-8 (IL-8): The major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res*. 1991;17(1):17-23. doi: 10.3109/01902149109063278
 30. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):726-759. doi: 10.1124/pr.110.002733
 31. Perera NC, Wiesmüller KH, Larsen MT, Schacher B, Eickholz P, Borregaard N, et al. NSP4 is stored in azurophilic granules and released by activated neutrophils as active endoprotease with restricted specificity. *J Immunol*. 2013;191(5):2700-2707. doi: 10.4049/jimmunol.1301293
 32. Okrent DG, Lichtenstein AK, Ganz T. Direct cytotoxicity of polymorphonuclear leukocyte granule proteins to human lung-derived cells and endothelial cells. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):179-185. doi: 10.1164/ajrccm/141.1.179
 33. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, Todd SK, Rasmussen N, Flint S, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2013;83(6):1150-1158. doi: 10.1038/ki.2013.2
 34. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CG, et al.; RAVE-Immune Tolerance Network Research Group. Association of serum calprotectin (S100A8/A9) level with disease relapse in proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):185-193. doi: 10.1002/art.39814
 35. Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, Wieser V, Tilg H. Lipocalin-2: A master mediator of intestinal and metabolic inflammation. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(5):388-397. doi: 10.1016/j.tem.2017.01.003
 36. Schreiber A, Rousselle A, Klocke J, Bachmann S, Popovic S, Bontscho J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin protects from ANCA-induced GN by inhibiting T_H17 immunity. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1569-1584. doi: 10.1681/ASN.2019090879
 37. Chen M, Jayne D, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: Mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:359-367. doi: 10.1038/nrneph.2017.37
 38. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Frémeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood*. 2011;117(4):1340-1349. doi: 10.1182/blood-2010-05-283564
 39. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase I clinical study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164646. doi: 10.1371/journal.pone.0164646
 40. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):225-231. doi: 10.1681/ASN.2013020143
 41. Almaani S, Song H, Suthanthira M, Toy C, Fussner LA, Meara A, et al. Urine and plasma complement Ba levels during disease flares in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2023;8(11):2421-2427. doi: 10.1016/j.ekir.2023.08.017
 42. Wirthmueller U, Dewald B, Thelen M, Schäfer MK, Stover C, Whaley K, et al. Properdin, a positive regulator of complement activation, is released from secondary granules of stimulated peripheral blood neutrophils. *J Immunol*. 1997;158(9):4444-4451.
 43. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al.; CLEAR Study Group. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179
 44. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bombardieri A, et al.; CLASSIC Investigators. Adjunctive treatment

- with avacopan, an oral C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):662-671. doi: 10.1002/acr2.11185
45. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386
 46. Renson T, Kelly MM, Benediktsson H, Grundhoefer N, Luca N, Miettunen P, et al. Non-invasive biomarkers of disease activity and organ damage in ANCA-associated vasculitis: A systematic review. *RMD Open.* 2024;10(1):e003579. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003579
 47. Lelliott PM, Nishide M, Pavillon N, Okita Y, Shibahara T, Mizuno Y, et al. Cellular adhesion is a controlling factor in neutrophil extracellular trap formation induced by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Immunohorizons.* 2022;6(2):170-183. doi: 10.4049/immunohorizons.2200012
 48. Petretto A, Bruschi M, Pratesi F, Croia C, Candiano G, Ghiggi G, et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0218946. doi: 10.1371/journal.pone.0218946
 49. Yoshida M, Sasaki M, Sugisaki K, Yamaguchi Y, Yamada M. Neutrophil extracellular trap components in fibrinoid necrosis of the kidney with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Kidney J.* 2013;6(3):308-312. doi: 10.1093/cjk/sft048
 50. Abreu-Velez AM, Smith JG Jr, Howard MS. Presence of neutrophil extracellular traps and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with vasculitides. *N Am J Med Sci.* 2009;1(6):309-313.
 51. Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, et al. Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):149-150.
 52. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo*. *J Exp Med.* 2012;209(4):819-835. doi: 10.1084/jem.20112322
 53. Matsumoto K, Yasuoka H, Yoshimoto K, Suzuki K, Takeuchi T. Platelet CXCL4 mediates neutrophil extracellular traps formation in ANCA-associated vasculitis. *Sci Rep.* 2021;11(1):222. doi: 10.1038/s41598-020-80685-4
 54. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-625. doi: 10.1038/nm.1959
 55. Söderberg D, Kurz T, Motamedi A, Hellmark T, Eriksson P, Segelmark M. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):2085-2094. doi: 10.1093/rheumatology/kev217
 56. Abdulahad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2196-2205. doi: 10.1002/art.23557
 57. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, Abu El-Saad AM, Krieger T, Conrad K, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):785-792. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.003
 58. Velden J, Paust HJ, Hoxha E, Turner JE, Steinmetz OM, Wolf G, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(12):F1663-F1673. doi: 10.1152/ajprenal.00683.2011
 59. Мазуров ВИ, Долгих СВ. Диагностическая значимость биологических маркеров при первичных системных некротизирующих васкулитах. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.* 2010;1(2):4-8. [Mazurov VI, Dolgikh SV. The significance of the biologic markers in primary necrotizing vasculitis diagnosis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2010;1(2):4-8 (In Russ.).]
 60. Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, Mamerow D, Mommer S, Balaji H, et al. Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infect Immun.* 2011;79(4):1615-1622. doi: 10.1128/IAI.00958-10
 61. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994;120(1):12-17. doi: 10.7326/0003-4819-120-1-199401010-00003
 62. Laudien M, Gadola SD, Podschun R, Hedderich J, Paulsen J, Reinhold-Keller E, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):51-55.
 63. Hurtado PR, Jeffs L, Nitschke J, Patel M, Sarvestani G, Cassidy J, et al. CpG oligodeoxynucleotide stimulates production of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ANCA associated vasculitis. *BMC Immunol.* 2008;9:34. doi: 10.1186/1471-2172-9-34
 64. 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, Solovyev SK, Avdeeva AS, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(Suppl 1):3-40 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
 65. Huard B, McKee T, Bosshard C, Durual S, Matthes T, Myit S, et al. APRIL secreted by neutrophils binds to heparan sulfate proteoglycans to create plasma cell niches in human mucosa. *J Clin Invest.* 2008;118(8):2887-2895. doi: 10.1172/JCI33760
 66. Scapini P, Nardelli B, Nadali G, Calzetti F, Pizzolo G, Montecucco C, et al. G-CSF-stimulated neutrophils are a prominent source of functional BLYS. *J Exp Med.* 2003;197(3):297-302. doi: 10.1084/jem.20021343
 67. Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, Challa A, Gordon J, Pepper RJ, et al. ANCA-stimulated neutrophils release BLYS and promote B cell survival: A clinically relevant cellular process. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2229-2233. doi: 10.1136/ard.2011.153890
 68. Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E, Buttgerit F, Rudolph PE, Burmester GR, et al. Increased levels of BLYS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):62-66.
 69. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Plasma levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD30, interleukin 10 and B cell activator of the tumour necrosis factor family during follow-up in vasculitis associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies: Associations with disease activity and relapse. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1484-1489. doi: 10.1136/ard.2005.046219
 70. Nagai M, Hirayama K, Ebihara I, Shimohata H, Kobayashi M, Koyama A. Serum levels of BAFF and APRIL in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis: Association with disease activity. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c339-c345. doi: 10.1159/000323393
 71. Sachez-Alamo B, Moi L, Bajema I, Berden A, Flossmann O, Hruskova Z, et al. Long-term outcome of kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(9):1483-1493. doi: 10.1093/ndt/gfae018
 72. Goligorsky MS. NET formation in dialysis: A valuable, albeit mysterious and enticing predictor of mortality. *Am J Nephrol.* 2020;51(11):849-851. doi: 10.1159/000510772
 73. Bieber S, Muczynski KA, Lood C. Neutrophil activation and neutrophil extracellular trap formation in dialysis patients. *Kidney Med.* 2020;2(6):692-698.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.06.014
 74. Fukushi T, Yamamoto T, Yoshida M, Fujikura E, Miyazaki M, Nakayama M. Enhanced neutrophil apoptosis accompanying myeloperoxidase release during hemodialysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):21747. doi: 10.1038/s41598-020-78742-z

75. Okamoto K, Ito T, Sato S, Yamamoto M, Takahashi M, Takahashi Y, et al. Damage-associated molecular patterns as mediators of thrombus formation on dialyzer membrane in critically ill patients. *ASAIO J.* 2024;70(10):898-903. doi: 10.1097/MAT.0000000000002200
76. Canaud B, Stenvinkel P, Scheiwe R, Steppan S, Bowry S, Castellano G. The Janus-faced nature of complement in hemodialysis: Interplay between complement, inflammation, and bioincompatibility unveiling a self-amplifying loop contributing to organ damage. *Front Nephrol.* 2024;4:1455321. doi: 10.3389/fneph.2024.1455321
77. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: An updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e064604. doi: 10.1136/bmj-2021-064604
78. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991;40(4):757-763. doi: 10.1038/ki.1991.272
79. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al.; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2180-2188. doi: 10.1681/ASN.2007010090
80. Abe T, Matsuo H, Abe R, Abe S, Asada H, Ashida A, et al. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial.* 2021;25(6):728-876. doi: 10.1111/1744-9987.13749
81. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, Morel P, Titeca-Beauport D, Faguer S, et al. Kidney histopathology can predict kidney function in ANCA-associated vasculitides with acute kidney injury treated with plasma exchanges. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(3):628-637. doi: 10.1681/ASN.2021060771
82. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al.; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
83. Junek ML, Merkel PA, Vilayur E, Wald R, Khalidi N, Jayne D, et al.; PEXIVAS Investigators. Risk of relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a randomized controlled trial of plasma exchange and glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(9):1431-1438. doi: 10.1002/art.42843
84. Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, Kawazu T, Yano M, Matsumoto K, et al. Evaluation of filtration leukocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(2):165-171. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.165
85. Hidaka T, Suzuki K, Kawakami M, Okada M, Kataharada K, Shinohara T, et al. Dynamic changes in cytokine levels in serum and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Apher.* 2001;16(2):74-81. doi: 10.1002/jca.1016
86. Kempe K, Tsuda H, Yang K, Yamaji K, Kanai Y, Hashimoto H. Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate. *Ther Apher Dial.* 2004;8(3):197-205. doi: 10.1111/j.1526-0968.2004.00132.x
87. Kyogoku M, Kasukawa R. Clinical and basic studies on the G-1 column, a new extracorporeal therapeutic device effective in controlling rheumatoid arthritis. *Inflamm Res.* 1998;47(Suppl 3):S166-S176. doi: 10.1007/s000110050311
88. Fujimori J, Yoshino S, Koiwa M, Hirai H, Shiga H, Hayama N, et al. Improvement in rheumatoid arthritis following application of an extracorporeal granulotrap column, G-1. *Rheumatol Int.* 1996;15(5):175-180. doi: 10.1007/BF00290518
89. Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, Takahashi K, Kasugai M, Kawamura N, et al. Treatment with cytappheresis for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis and its effect on anti-inflammatory factors. *Ther Apher Dial.* 2005;9(4):297-302. doi: 10.1111/j.1744-9987.2005.00285.x
90. Hasegawa M, Nishii C, Kabutan N, Kato M, Ohashi A, Nakai S, et al. Effects of cytappheresis on tumor necrosis factor receptor and on expression of CD63 in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Ther Apher Dial.* 2007;11(5):337-340. doi: 10.1111/j.1744-9987.2007.00496.x
91. Aswani A, Abramovsky S, Afanasieva M, Pokrovsky NS, Sokolov AA, Adamova I, et al. Safety and performance of the nucleocapture column for selective cfDNA/NETs apheresis in patients with sepsis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04749238). *ISFA – E-ISFA 2023 Program & Abstract Booklet*; 2023.
92. Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК, Николаева ЕВ, Никишина НЮ, Абдуллин ЕТ, и др. Первый клинический опыт применения селективной плазмосорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2024;18(2):75-80. [Aseeva EA, Pokrovsky NS, Soloviev SK, Nikolaeva EV, Nikishina NY, Abdullin ET, et al. The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):75-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-75-80
93. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al.; ADVOCATE Study Group. Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8(4):860-870. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039
94. Merkel P, Hellmich B, Pfaff A, Müller C, Startseva E, Jayne D. A randomized, double-blind, phase II study of glucocorticoid replacement by vilobelimab, an anti-C5a monoclonal antibody, in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74 (Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-double-blind-phase-ii-study-of-glucocorticoid-replacement-by-vilobelimab-an-anti-c5a-monoclonal-antibody-in-anca-associated-vasculitis> (Accessed: 29th April 2025).
95. Фролова НФ, Томила НА, Котенко ОН, Подкорытова ОЛ, Исхаков РТ, Усатюк СС, и др. Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного Covid-19. Клинические наблюдения. *Нефрология и диализ.* 2020;22:33-45. [Frolova NF, Tomilina NA, Kotenko ON, Podkorytova OL, Ishakov RT, Usatyuk SS, et al. Eculizumab in treatment of ANCA-associated vasculitis complicated with Covid-19. Clinical observations. *Nephrology and Dialysis.* 2020;22:33-45 (In Russ.)]. doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-33-45
96. van Bijnen ST, Wouters D, van Mierlo GJ, Muus P, Zeerleder S. Neutrophil activation and nucleosomes as markers of systemic inflammation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Effects of eculizumab. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2004-2011. doi: 10.1111/jth.13125
97. Negreiros M, Flores-Suárez LF. A proposed role of neutrophil extracellular traps and their interplay with fibroblasts in ANCA-associated vasculitis lung fibrosis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102781. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102781
98. Wood AJJ, Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med.* 1994;330:1287-1294. doi: 10.1056/NEJM199405053301808
99. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1809-1817. doi: 10.1056/NEJMoa003199
100. Leon C, Ravanat C, Freund M, Cazenave JP, Gachet C. Differential involvement of the P2Y1 and P2Y12 receptors in platelet procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1941-1947. doi: 10.1161/01.ATV.0000092127.16125.E6
101. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017;376(5):429-439. doi: 10.1056/NEJMoa1611770
102. Liberale L, Holy EW, Akhmedov A, Bonetti NR, Nietlispach F, Matter CM, et al. Interleukin-1 β mediates arterial thrombus formation via NET-associated tissue factor. *J Clin Med.* 2019;8(12):2072. doi: 10.3390/jcm8122072

103. Gomes T, Várady CBS, Lourenço AL, Mizurini DM, Rondon AMR, Leal AC, et al. IL-1 β blockade attenuates thrombosis in a neutrophil extracellular trap-dependent breast cancer model. *Front Immunol.* 2019;10:2088. doi: 10.3389/fimmu.2019.02088
104. Hudock KM, Collins MS, Imbrogno M, Snowball J, Kramer EL, Brewington JJ, et al. Neutrophil extracellular traps activate IL-8 and IL-1 expression in human bronchial epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(1):L137-L147. doi: 10.1152/ajplung.00144.2019
105. Ohyama A, Osada A, Kawaguchi H, Kurata I, Nishiyama T, Iwai T, et al. Specific increase in joint neutrophil extracellular traps and its relation to interleukin 6 in autoimmune arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7633. doi: 10.3390/ijms22147633
106. Zhang S, Zhang Q, Wang F, Guo X, Liu T, Zhao Y, et al. Hydroxychloroquine inhibiting neutrophil extracellular trap formation alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury by blocking TLR9 in mice. *Clin Immunol.* 2020;216:108461. doi: 10.1016/j.clim.2020.108461
107. Boone BA, Murthy P, Miller-Ocuin J, Doerfler WR, Ellis JT, Liang X, et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps. *BMC Cancer.* 2018;18(1):678. doi: 10.1186/s12885-018-4584-2
108. Murthy P, Singhi AD, Ross MA, Loughran P, Paragomi P, Papachristou GI, et al. Enhanced neutrophil extracellular trap formation in acute pancreatitis contributes to disease severity and is reduced by chloroquine. *Front Immunol.* 2019;10:28. doi: 10.3389/fimmu.2019.00028
109. Madan A, Chen S, Yates P, Washburn ML, Roberts G, Peat AJ, et al. Efficacy and safety of danirixin (GSK1325756) co-administered with standard-of-care antiviral (oseltamivir): A phase 2b, global, randomized study of adults hospitalized with influenza. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):ofz163. doi: 10.1093/ofid/ofz163
110. Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, Watz H, Stryszak P, Soni P, et al. SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects. *Eur Respir J.* 2010;35(3):564-570. doi: 10.1183/09031936.00048509
111. Mattos MS, Ferrero MR, Kraemer L, Lopes GAO, Reis DC, Cassali GD, et al. CXCR1 and CXCR2 inhibition by ladarixin improves neutrophil-dependent airway inflammation in mice. *Front Immunol.* 2020;11:566953. doi: 10.3389/fimmu.2020.566953
112. Gollomp K, Sarkar A, Harikumar S, Seeholzer SH, Arepally GM, Hudock K, et al. Fc-modified HIT-like monoclonal antibody as a novel treatment for sepsis. *Blood.* 2020;135(10):743-754. doi: 10.1182/blood.2019002329
113. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Smith CK, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2199-2206. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205365
114. Cedervall J, Dragomir A, Saupe F, Zhang Y, Ärnlov J, Larsson E, et al. Pharmacological targeting of peptidylarginine deiminase 4 prevents cancer-associated kidney injury in mice. *Oncimmunology.* 2017;6(8):e1320009. doi: 10.1080/2162402X.2017.1320009
115. Du M, Yang L, Gu J, Wu J, Ma Y, Wang T. Inhibition of peptidylarginine deiminase-4 prevents renal ischemia-reperfusion-induced remote lung injury. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:1724206. doi: 10.1155/2020/1724206
116. Willis VC, Banda NK, Cordova KN, Chandra PE, Robinson WH, Cooper DC, et al. Protein arginine deiminase 4 inhibition is sufficient for the amelioration of collagen-induced arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2017;188(2):263-274. doi: 10.1111/cei.12932
117. Li M, Lin C, Deng H, Strnad J, Bernabei L, Vogl DT, et al. A novel peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) inhibitor BMS-P5 blocks formation of neutrophil extracellular traps and delays progression of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(7):1530-1538. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-1020
118. Chirivi RGS, van Rosmalen JWG, van der Linden M, Euler M, Schmets G, Bogatkevich G, et al. Therapeutic ACPA inhibits NET formation: A potential therapy for neutrophil-mediated inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(6):1528-1544. doi: 10.1038/s41423-020-0381-3
119. Liu J, Gao J, Wu Z, Mi L, Li N, Wang Y, et al. Anti-citrullinated protein antibody generation, pathogenesis, clinical application, and prospects. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:802934. doi: 10.3389/fmed.2021.802934
120. van der Linden M, Kumari S, Montizaan D, van Dalen S, Kip A, Foster M, et al. Anti-citrullinated histone monoclonal antibody CIT-013, a dual action therapeutic for neutrophil extracellular trap-associated autoimmune diseases. *MAbs.* 2023;15(1):2281763. doi: 10.1080/19420862.2023.2281763
121. Hu JJ, Liu X, Xia S, Zhang Z, Zhang Y, Zhao J, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation. *Nat Immunol.* 2020;21(7):736-745. doi: 10.1038/s41590-020-0669-6
122. Viola-Rhenals M, Patel KR, Jaimes-Santamaria L, Wu G, Liu J, Dou QP. Recent advances in antabuse (Disulfiram): The importance of its metal-binding ability to its anticancer activity. *Curr Med Chem.* 2018;25(4):506-524. doi: 10.2174/0929867324666171023161121
123. Zheng W, Warner R, Ruggeri R, Su C, Cortes C, Skoura A, et al. PF-1355, a mechanism-based myeloperoxidase inhibitor, prevents immune complex vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;353(2):288-298. doi: 10.1124/jpet.114.221788
124. Maki C, Inoue Y, Ishihara T, Hirano Y, Kondo Y, Sueyoshi K, et al. Evaluation of appropriate indications for the use of sivelestat sodium in acute respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study. *Acute Med Surg.* 2019;7(1):e471. doi: 10.1002/ams.2471
125. Vaidya K, Tucker B, Kurup R, Khandkar C, Pandzic E, Barraclough J, et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e018993. doi: 10.1161/JAHA.120.018993
126. Menegazzo L, Scatolini V, Cappellari R, Bonora BM, Albiro M, Bortolozzi M, et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis *in vitro* and reduces circulating NETosis biomarkers *in vivo*. *Acta Diabetol.* 2018;55(6):593-601. doi: 10.1007/s00592-018-1129-8
127. Distéfano AM, Martín MV, Córdoba JP, Bellido AM, D'Ippólito S, Colman SL, et al. Heat stress induces ferroptosis-like cell death in plants. *J Cell Biol.* 2017;216(2):463-476. doi: 10.1083/jcb.201605110

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

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

Попов И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6373-332X>

Соколов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>

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

Болезнь Шёгрена: мифы и реальность.

Часть I

Б.Д. Чальцев¹, В.И. Васильев², А.В. Торгашина¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ООО «Ревмоцентр» 107140, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²“Revmoctr” LLC 107140, Russian Federation, Moscow, Nizhnyaya Krasnoselskaya str., 4

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

Принята 02.09.2024
Поступила 17.06.2025

Стоматологические и офтальмологические проявления болезни Шёгрена (БШ) впервые описаны более 100 лет назад, а в качестве самостоятельной нозологической единицы БШ получила признание в 1965 году. Тем не менее, в настоящее время диагностика и лечение данного заболевания по-прежнему вызывают существенные затруднения в связи с низкой осведомленностью врачей об особенностях течения болезни. В первой части статьи приведены наиболее распространенные и значимые мифы об эпидемиологии и диагностике БШ.

Ключевые слова: болезнь Шёгрена, синдром Шёгрена, болезнь Шёгрена с ювенильным началом, MALT-лимфома

Для цитирования: Чальцев БД, Васильев ВИ, Торгашина АВ. Болезнь Шёгрена: мифы и реальность. Часть I. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):348–356.

SJOGREN'S DISEASE: MYTHS AND REALITY. PART I

Bogdan D. Chaltsev¹, Vladimir I. Vasilyev², Anna V. Torgashina¹

Oral and ocular manifestations of Sjögren's disease (SjD) were first described over 100 years ago, but SjD was recognized as an independent nosology in 1965. However, currently the diagnosis and treatment of this disease still pose significant difficulties due to low awareness of physicians about the characteristics of the disease. The first part of the article presents the most common and significant myths in epidemiology and diagnostics of SjD.

Key words: Sjogren's disease, Sjogren's syndrome, juvenile Sjogren's disease, MALT lymphoma

For citation: Chaltsev BD, Vasilyev VI, Torgashina AV. Sjogren's disease: Myths and reality. Part I. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):348–356 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-348-356

Раздел I. Эпидемиология болезни Шёгрена

Миф. «Болезнь Шёгрена – это редкое заболевание»

Реальность. В реальной клинической практике болезнь Шёгрена (БШ) часто воспринимается врачами как редкое заболевание, что, по всей видимости, связано с низкой осведомленностью об особенностях болезни, которая часто имеет хроническое вялотекущее течение, что способствует ее гиподиагностике. При этом данные эпидемиологических исследований указывают на то, что БШ является одним из самых распространенных системных ревматических заболеваний, уступая только ревматоидному артриту и значительно превосходя системную красную волчанку, системную склеродермию (ССД), системные васкулиты и идиопатические воспалительные миопатии [1–4].

Миф. «Болезнь Шёгрена у мужчин протекает в более тяжелой форме»

Реальность. Данные недавних крупных зарубежных исследований свидетельствуют о том, что у мужчин, страдающих БШ, чаще развиваются системные проявления и тяжелое поражение глаз, а также в 2–4 раза выше риск лимфомы и смертности, чем у женщин [5, 6]. Полагают, что БШ чаще встречается у женщин в соотношении 9:1; по данным российских исследований, данное соотношение достигало 25:1, при этом более тяжелого течения БШ у мужчин не наблюдалось [7]. Следует подчеркнуть, что при анализе 61 летального

исхода (58 летальных исходов у женщин и 3 – у мужчин) при БШ обнаружено, что у мужчин они были связаны с сердечно-сосудистыми катастрофами и солидными опухолями, но не с системными проявлениями или лимфомами, которые были основными причинами смерти у женщин [7]. Таким образом, подтвердить утверждение о более тяжелом течении БШ у мужчин по нашим наблюдениям не представляется возможным.

Миф. «Болезнь Шёгрена редко страдают дети»

Реальность. По данным зарубежных когорт, только около 1% случаев БШ характеризуется дебютом в детском возрасте [8, 9], при этом, по нашим данным, дебют болезни до 18 лет наблюдался у 7% пациентов [7]. По всей видимости, данное расхождение объясняется тем, что в настоящее время, согласно критериям БШ Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г., центральным звеном которых является биопсия малых слюнных желез (МСЖ), для постановки диагноза БШ не используется сиалография [10]. Кроме того, данные критерии применимы только при наличии жалоб на сухость во рту и глазах (по данным анкеты-опросника). При этом во многих случаях ювенильной БШ единственным значимым клиническим проявлением является рецидивирующий паротит (дети, как правило,

не предъявляют жалоб на сухость во рту/глазах, а при проведении сиалометрии и теста Ширмера отклонений часто не наблюдается), а единственными отклонениями при обследовании оказываются позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ) и антителам к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A), гиперпротеинемия и гипергаммаглобулинемия, а также паренхиматозный паротит по данным сиалографии [11]. Также следует отметить, что у половины пациентов с ювенильной БШ биопсия МСЖ может демонстрировать ложноотрицательный результат [12]. Поэтому использовать вышеупомянутые критерии для постановки диагноза БШ в детской популяции невозможно: частота соответствия данным критериям при верифицированной ювенильной БШ колеблется от 20 до 39%, что поднимает вопрос о необходимости разработки педиатрических критериев заболевания [13].

Миф. «При ювенильной болезни Шёгрена редко развиваются лимфомы»

Реальность. В зарубежной литературе описаны всего 5 случаев развития лимфом при ювенильной БШ. В нашей когорте, включающей 137 пациентов с БШ, диагностированной в детском возрасте, у 10 пациентов диагностированы лимфомы (у 6 человек — в детском возрасте одновременно с постановкой диагноза БШ; у 4 лимфомы развились позднее, во взрослом возрасте). Таким образом, по нашим данным, у 7% пациентов с БШ с дебютом в детском возрасте при несвоевременной диагностике или неадекватном лечении могут развиваться лимфопролиферативные заболевания [14].

Раздел II. Диагностика болезни Шёгрена

Миф. «Для постановки диагноза болезни Шёгрена обязательно наличие антител к Ro/SS-A или антител к La/SS-B»

Реальность. По данным зарубежных авторов, около трети пациентов с БШ негативны по анти-Ro/SS-A и антителам к La/SS-B (анти-La/SS-B) [15]. Существуют 6 основных иммунологических субтипов БШ: 1) с позитивностью по АНФ, анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B; 2) с позитивностью по АНФ и антицентромерным антителам (АЦА); 3) с позитивностью по АНФ и ревматоидному фактору (РФ); 4) с изолированной позитивностью по АНФ; 5) с позитивностью по АНФ и антителам к U1-рибонуклеопротеину (анти-U1RNP); 6) с позитивностью по АНФ и антимитохондриальным антителам (АМА). Последние два субтипа встречаются наиболее редко, но сопровождаются классическим поражением слюнных и слезных желез. Вышеуказанные иммунологические субтипы ассоциированы с различным течением и клиническими проявлениями болезни. Например, субтип с анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B чаще встречается у детей и взрослых до 40 лет, характеризуется высокой иммунологической активностью, частым развитием системных проявлений и лимфом при неадекватной терапии заболевания [16]. Напротив, субтип с АЦА чаще манифестирует в более позднем возрасте, характеризуется более тяжелой ксеростомией, но менее выраженной иммунологической активностью и реже сопровождается системными проявлениями, но чаще сочетается с лимитированной ССД и первичным билиарным холангитом, однако частота развития лимфом при данном субтипе сопоставима с классическим [17]. Интересно также отметить, что в группе, включающей 241 пациента с БШ, осложненной лимфомами, встречались все вышеперечисленные иммунологические субтипы [18]. Российские критерии диагностики учитыва-

ют все иммунологические субтипы болезни [19], в отличие от критериев ACR/EULAR 2016 г., в серологический домен которых включены только анти Ro/SS-A [10].

Миф. «Существует серонегативная болезнь Шёгрена»

Реальность. Вышеприведенный миф основан на данных зарубежных когорт, в которых до 20–30% пациентов были полностью серонегативны (не только по анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B и РФ, но также и по АНФ) [8, 20]. В таких случаях западные коллеги устанавливали диагноз БШ исключительно на основании выявления положительных результатов биопсии МСЖ и подтверждения наличия сухости во рту и глазах, что связано с использованием критериев ACR 2012 г. и ACR/EULAR 2016 г., согласно которым наличие аутоантител не является обязательным [10, 21]. Также данные авторы отмечают, что до 20% носителей антител к Ro-52 могут быть негативны по АНФ Her-2 [22], но следует подчеркнуть, что изолированная позитивность по антителам к Ro-52 обладает низкой специфичностью [23]. При этом авторы, описывающие подобные случаи серонегативной «БШ», закономерно отмечали, что у данных пациентов практически не встречаются гипергаммаглобулинемия, лимфомы и системные проявления БШ, однако часто имеются психосоматические расстройства и фибромиалгия [8, 20, 24–32], ввиду чего возникают существенные сомнения в том, действительно ли эти пациенты имеют БШ. По нашим наблюдениям, за случаями АНФ-негативной БШ могут скрываться такие заболевания, как саркоидоз, первичные лимфомы, IgG4-связанное заболевание, AL-амилоидоз, рак предстательной железы, пузырчатка, постлучевой сиалоаденоз, а также психические и психосоматические расстройства. В нашей практике не встречались доказанные случаи полностью серонегативной БШ, а их описания, по всей видимости, обусловлены малой специфичностью сиалоаденита МСЖ и сухости во рту/глазах, которые могут быть связаны с рядом причин неаутоиммунного происхождения.

Миф. «Для постановки диагноза болезни Шёгрена достаточно наличия сухости во рту и глазах. Напротив, болезнь Шёгрена может быть исключена при отсутствии сухости во рту и глазах»

Реальность. Субъективное ощущение сухости во рту и глазах — крайне низкоспецифичный симптом и в большинстве случаев объясняется причинами неаутоиммунного происхождения (приемом медикаментов, эндокринными, психогенными нарушениями, хроническими инфекционными заболеваниями, курением и другими), ввиду чего наличия жалоб на сухость во рту и глазах недостаточно для постановки диагноза БШ [33–35]. Напротив, на ранних стадиях заболевания, особенно у детей и молодых пациентов, даже при выраженных лабораторных и стоматологических отклонениях, наличии системных проявлений и лимфом жалобы на сухость во рту и глазах могут отсутствовать [11–13, 36, 37]. Так, первыми симптомами БШ нередко бывают пришеечный кариес и/или рецидивирующий паротит, которые могут развиваться задолго до появления жалоб на сухость во рту [37, 38] (рис. 1). Также заболевание может дебютировать сразу с системных проявлений (поражение нервной системы, васкулит, кольцевидная эритема, гипокалиемический паралич, поражение легких, артрит, феномен Рейно и др.) или развития врожденной атриовентрикулярной блокады у ребенка матери,

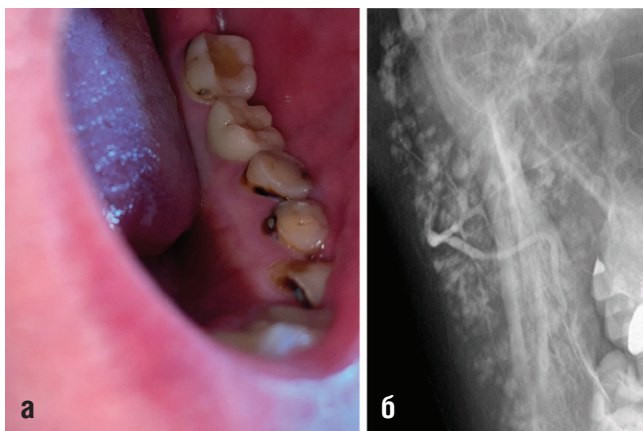


Рис. 1. Пришеечный кариес у пациентки 35 лет с болезнью Шёгрена (собственное наблюдение). Пациентка не предъявляет жалоб на сухость во рту, при этом с 27 лет у нее отмечался пришеечный кариес (а), а также рецидивирующие эпизоды организуемой пневмонии, артралгий и миалгий. Диагноз болезни Шёгрена установлен в возрасте 35 лет на основании выявления позитивности по антинуклеарному фактору, антителам к Ro/SS-A, La/SS-B и ревматоидному фактору, а также паренхиматозного паротита по данным сиалографии (б)

страдающей БШ, а жалобы на сухость слизистых оболочек могут появиться позднее [7, 39–42].

Миф. «У всех пациентов с болезнью Шёгрена снижена саливация по данным сиалометрии, поэтому при нормальных показателях сиалометрии дальнейшее обследование для диагностики болезни Шёгрена не требуется»

Реальность. Нормальные показатели сиалометрии не исключают БШ, так как у многих пациентов с данным заболеванием, как указывалось выше, отсутствует снижение саливации, поэтому при подозрении на БШ стоматологический блок обследования, помимо сиалометрии, обязательно должен включать также сиалографию, биопсию МСЖ и ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез. Зачастую изменение характера слюны (наличие взвеси, слепков

протоков) имеет большее значение для диагностики БШ, чем определение количества выделяемой слюны, поскольку может наблюдаться на ранней стадии еще до формирования недостатка слюноотделения. С другой стороны, снижение слюноотделения по данным сиалометрии не подтверждает диагноз БШ, так как оно может быть обусловлено самыми различными причинами и не является специфичным для БШ [43–45]. Таким образом, сиалометрия – только вспомогательный метод для постановки диагноза БШ и отслеживания динамики функциональной способности слюнных желез; она не применима для скрининга на БШ.

Миф. «Биопсия малых слюнных желез – «золотой» стандарт диагностики болезни Шёгрена»

Реальность. Для подтверждения диагноза БШ, помимо обнаружения серопозитивности по аутоантителам, обязательно выявление объективных признаков типичного для БШ поражения слюнных желез. Главным методом, оценивающим наличие типичного поражения слюнных желез при БШ, согласно критериям ACR 2012 г. и ACR/EULAR 2016 г., является биопсия МСЖ [10, 21]. При этом проведение биопсии МСЖ, согласно международным стандартам, требует обязательной оценки индекса морфологической активности «focus score», которая проводится по специализированному морфологическому протоколу с использованием автоматического подсчета количества фокусов (фокус – скопление 50 и более лимфоидных элементов) на площади 4 мм² исследуемой слюнной железы – для постановки диагноза БШ в биоптате должен быть обнаружен хотя бы один фокус (focus score > 1) [46]. В широкой российской клинической практике исследование МСЖ по данной методике не проводится, а проводимое стандартное морфологическое исследование МСЖ часто приводит к диагностическим ошибкам и не позволяет отличить типичный для БШ очаговый лимфоцитарный сиалоаденит от неспецифического хронического сиалоаденита. В практике встречается множество ложноположительных (у пациентов с саркоидозом, IgG4-связанным заболеванием, пародонтозом и др.) и ложноотрицательных результатов биопсии МСЖ (рис. 2);

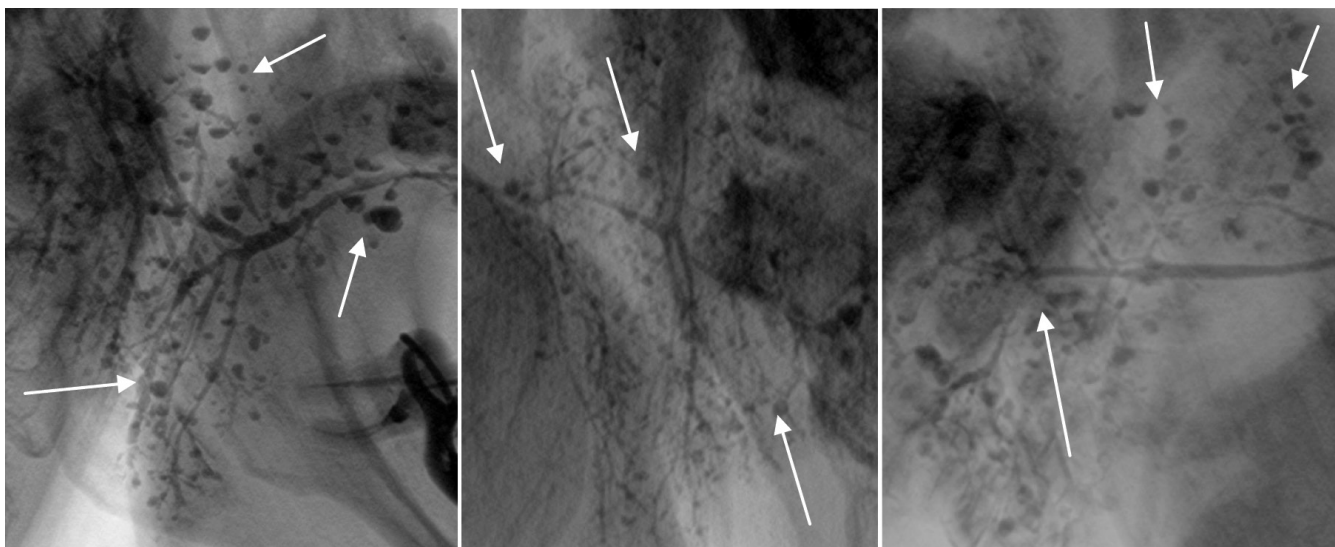


Рис. 2. Сиалография трех пациентов с болезнью Шёгрена (собственные данные). Каждый пациент высокопозитивен по антинуклеарному фактору и антителам к Ro/SS-A, имеет типичные для паренхиматозного паротита при болезни Шёгрена сиалографические изменения в виде множественных полостей, заполненных контрастным препаратом (стрелки), однако не имеет отклонений по данным биопсии малых слюнных желез

в частности отрицательный результат может наблюдаться даже у пациентов с поздней стадией БШ, уже осложненной развитием MALT-лимфомы [47, 48].

Учитывая вышесказанное, в условиях российской практики биопсия МСЖ на сегодняшний день не может рассматриваться в качестве «золотого» стандарта диагностики БШ [48]. При этом первичным «органом-мишенью» при БШ, по всей видимости, являются именно окологлазные слюнные железы (ОУСЖ), но не МСЖ, именно поэтому лимфомы при БШ первично развиваются, как правило, в ОУСЖ, в то время как МСЖ могут быть не затронуты опухолью, следовательно, стоматологическая диагностика данного заболевания должна осуществляться по состоянию именно ОУСЖ [47, 49–52]. Так, по данным ранних исследований биопсия ОУСЖ обладала статистически значимо более высокой точностью в дифференциальной диагностике БШ в сравнении с биопсией МСЖ, которая в 40% случаев была сопряжена с ложноположительными и ложноотрицательными результатами [12, 50]. Однако, по данным более позднего исследования, чувствительность и специфичность данных методов диагностики была сопоставима [53]. При этом наиболее специфичным морфологическим проявлением БШ является лимфоэпителиальное поражение (сочетание внутриклеточной инфильтрации В-лимфоцитами эпителиальных клеток протоков и их последующей гиперплазии), которое почти всегда обнаруживается в ОУСЖ, но редко – в МСЖ, а его обнаружение в них часто ассоциируется с трансформацией в лимфому [51, 52]. Также биопсия ОУСЖ – более подходящий метод не только для диагностики лимфомы, но и для отслеживания ее лечебного патоморфоза в динамике [18, 51–54]. Интересно отметить, что в одном исследовании [53] биопсия ОУСЖ характеризовалась полным отсутствием периоперационных осложнений, в отличие от биопсии МСЖ, после которой у 6% пациентов сохранялась потеря чувствительности губы, а в недавнем английском исследовании [55], включившем 50 пациентов с выполненной в связи с подозрением на БШ биопсией МСЖ, послеоперационные осложнения развивались в 27% случаев. В этом же исследовании оценивалось согласие двух независимых групп морфологов в отношении оценки биоптатов МСЖ: совпадение по наличию в биоптатах типичных для БШ изменений отмечено только в 84% случаев, а по количественной оценке индекса «focus score» – вовсе в 58%. Кроме того, в данном исследовании встречались пациенты с индексом «focus score» от 1 до 3 (выраженный очаговый лимфоцитарный сиалоаденит), у которых вовсе отсутствовала БШ, и наоборот, пациенты с индексом «focus score»=0 (отсутствие очагового лимфоцитарного сиалоаденита), у которых диагноз БШ был подтвержден по данным серологического исследования и УЗИ. Учитывая высокую частоту послеоперационных осложнений, с одной стороны, и низкую диагностическую пользу биопсии МСЖ – с другой, авторы данной работы пришли к выводу, что в клинической практике для диагностики БШ следует предпочесть неинвазивные методы диагностики (иммунологические анализы крови, сиалографию и УЗИ слюнных желез) инвазивной биопсии МСЖ. Таким образом, биопсия ОУСЖ, судя по всему, во всех отношениях превосходит биопсию МСЖ, однако, учитывая то, что она сопряжена с методическими сложностями и не может выполняться всем пациентам при постановке диагноза, центральным звеном диагностики поражения слюнных желез при БШ

должны быть менее инвазивные методики, позволяющие оценить структуру ОУСЖ (сиалография и УЗИ). При этом очаговый хронический сиалоаденит с индексом морфологической активности «focus score» более 3 по данным биопсии МСЖ, а также обнаружение в них выраженной плазматизации, лимфоэпителиальных поражений и структур, подобных зародышевым центрам, являются предикторами лимфомы при БШ, а значит биопсия МСЖ может быть полезна для оценки прогноза в установленных случаях БШ [7, 46, 51, 56–59]. Таким образом, биопсия МСЖ – только вспомогательный метод для диагностики, оценки прогноза и эффективности проводимой терапии при БШ.

Миф. «Синдром сухого глаза является типичным офтальмологическим проявлением болезни Шёгрена»

Реальность. Типичным для БШ офтальмологическим проявлением является сухой кератоконъюнктивит (СКК), для установления которого недостаточно обнаружения снижения слезоотделения по данным теста Ширмера – необходимы оценка времени разрыва прекорнеальной слезной пленки, а также осмотр роговицы и конъюнктивы в щелевой лампе после окраски витальными красителями (флюоресцеин/бенгальский розовый для роговицы и лиссаминового зеленого для конъюнктивы) [60, 61].

Миф. «Сухой кератоконъюнктивит присутствует у всех пациентов с болезнью Шёгрена»

Реальность. Поражение глаз так же, как и субъективное ощущение сухости во рту и глазах, может отсутствовать, особенно на ранней стадии болезни у детей и молодых пациентов [12, 37, 62]. Следует отметить, что у 20% пациентов с поздней стадией БШ (в т. ч. осложненной развитием лимфомы) может отсутствовать поражение роговицы, а при офтальмологическом осмотре может выявляться только сухой конъюнктивит [7]. В таких случаях установление диагноза БШ осуществляется на основании обнаружения типичных иммунологических и стоматологических отклонений.

Миф. «Все пациенты с сухим кератоконъюнктивитом имеют болезнь Шёгрена»

Реальность. Диагноз БШ подтверждается менее чем у половины пациентов с СКК, который может быть проявлением других заболеваний или быть изолированным [63–66]. При этом СКК, ассоциированный с БШ, характеризуется худшим течением в сравнении с СКК другого происхождения, что подчеркивает важность выявления БШ в этой группе пациентов [67–70].

Миф. «Диагноз болезни Шёгрена следует устанавливать только на основании имеющихся критериев»

Реальность. Формальное использование как международных, так и российских критериев БШ может привести к диагностическим ошибкам (табл. 1). Следует помнить о том, что международные критерии создавались исключительно для исследовательских, но не для диагностических целей, поэтому использовать их для постановки диагноза в условиях реальной клинической практики не стоит. Например, существенными недостатками международных критериев как 2012 г. [21], так и 2016 г. [10] являются необязательное наличие аутоантител для постановки диагноза (вследствие чего диагноз БШ может быть установлен у пациента без явных признаков аутоиммунного происхождения симптомов) и отсутствие признака, включающего визуализацию основного органа-мишени БШ – ОУСЖ. Кроме того, в обоих наборах вышеуказанных международных критериев для оценки функциональной способности

Таблица 1. Сравнительная характеристика российских и международных критериев болезни Шёгрена

Признак	Критерии		
	Россия, 2001 [19]	ACR, 2012 [21]	ACR/EULAR, 2016 [10]
Серологический домен [#]	1) АНФ 2) АНФ+РФ 3) анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B	1) анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B 2) АНФ+РФ	Анти-Ro/SS-A (3 балла)
Стоматологический домен [§]	1) стимулированная сиалометрия <2,5 мл/5 мин 2) сиалография (обнаружение полостей более 1 мм) 3) очагово-диффузная ЛГИ в биоптатах МСЖ (>2 фокусов в 4 мм ²)	Очаговый лимфоцитарный сиалоаденит МСЖ и focus score>1	1) нестимулированная сиалометрия <0,1 мл/мин (1 балл) 2) очаговый лимфоцитарный сиалоаденит МСЖ и focus score>1 (3 балла)
Офтальмологический домен [§]	1) тест Ширмера <10 мм/5 мин (используется стимулированный тест) 2) окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцеином/лиссаминовым зеленым 3) снижение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки <10 с	Окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцеином/лиссаминовым зеленым	1) окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцеином/лиссаминовым зеленым (1 балл) 2) тест Ширмера <5 мм/5 мин (используется нестимулированный тест) (1 балл)
Для постановки диагноза БШ необходимо	Иметь признаки из всех 3 доменов	Иметь признаки из 2 любых доменов из 3	Иметь жалобы на сухость во рту и глазах (согласно анкете-опроснику) и набрать >4 баллов из любых доменов

Примечание: ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; анти-Ro/SS-A – антитела к Ro/SS-A; анти-La/SS-B – антитела к La/SS-B; ЛГИ – лимфогистиоцитарная инфильтрация; МСЖ – малые слюнные железы; focus score – индекс морфологической активности, рассчитываемый как количество фокусов (скопление 50 и более лимфоидных элементов) на 4 мм² площади железы БШ – болезнь Шёгрена; [#] – наличие серологического домена для постановки диагноза болезни Шёгрена обязательно для российских критериев, тогда как для критериев ACR 2012 г. и ACR/EULAR 2016 г. обязательным не является; [§] – при подозрении на болезнь Шёгрена необходимо провести все указанные обследования

слюнных и слезных желез предлагается использовать нестимулированные пробы, что может негативно сказываться на их специфичности. Также критерии 2016 г. применимы только в случае хотя бы одного положительного ответа при заполнении анкеты-опросника, оценивающей наличие субъективных симптомов сухости во рту и глазах, что автоматически означает невозможность использования данных критериев у пациентов, не предъявляющих жалоб на сухость во рту и глазах. Учитывая вышесказанное, российские критерии 2001 г. [19] более применимы для диагностики в реальной клинической практике, однако они создавались на группе пациентов с поздней стадией БШ (медиана длительности заболевания до постановки диагноза составила 14 лет [7]), ввиду чего для постановки диагноза, согласно данным критериям, необходимо наличие признаков из всех трех доменов: серологического, стоматологического и офтальмологического. Таким образом, пациенты с отсутствием явного поражения глаз (что нередко наблюдается на ранней стадии болезни у больных молодого возраста), но с типичной иммунологической и стоматологической картиной БШ, формально не соответствуют данным критериям, а значит, они мало применимы для ранней диагностики БШ. Кроме того, указанные критерии не определяют наиболее значимые для постановки диагноза признаки стоматологического и офтальмологического доменов. Например, очевидно, что значимость обнаружения типичной сиалографической картины и очагового лимфоцитарного сиалоаденита МСЖ существенно превышает значимость обнаружения снижения показателей сиалометрии так же, как и значимость обнаружения позитивного результата теста окрашивания глазного эпителия существенно превышает значимость обнаружения

снижения показателей теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки. Также ни один из наборов существующих критериев не включает результат УЗИ слюнных желез, хотя в последние годы при соответствующей квалификации оператора оно приносит существенную пользу в диагностике, позволяя выявлять типичные для БШ гиповаскулярные зоны в паренхиме слюнных желез [71]. При этом самостоятельного значения УЗИ также не имеет, так как схожие изменения могут обнаруживаться при генетическом рецидивирующем паренхиматозном паротите у детей, IgG4-связанном заболевании, саркоидозе, лимфоме, амилоидозе и других заболеваниях [71–74].

Таким образом, диагностика БШ основана на комплексной оценке клинических проявлений, а также на данных иммунологического, стоматологического и офтальмологического обследований, однако обнаружение типичных для БШ иммунологических маркеров и типичного поражения слюнных желез имеет основополагающее значение (рис. 3).

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы (регистрационный № 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

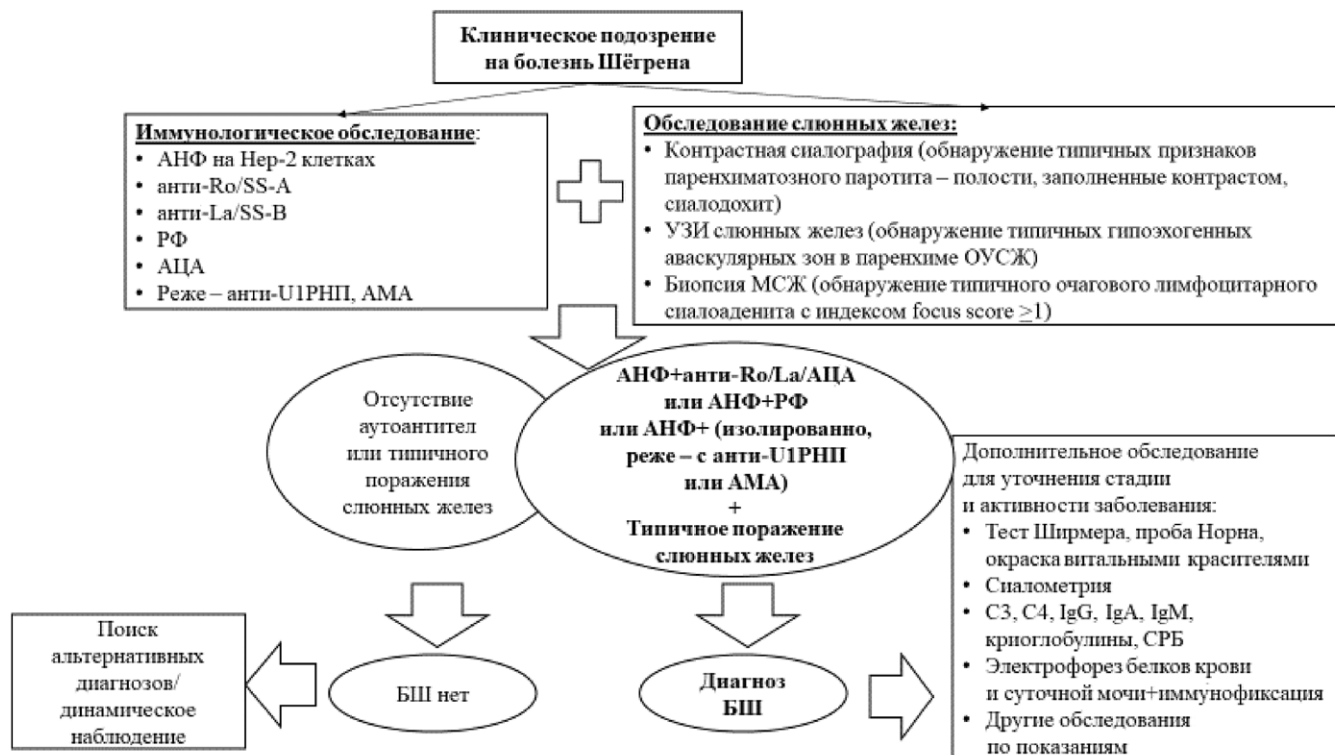


Рис. 3. Алгоритм диагностики болезни Шёгрена: АНФ – антинуклеарный фактор; анти-Ro/SS-A – антитела к Ro/SS-A; анти-La/SS-B – антитела к La/SS-B; РФ – ревматоидный фактор; АЦА – антицентромерные антитела; анти-U1РНП – антитела к U1-рибонуклеопротеину; АМА – антимитохондриальные антитела; УЗИ – ультразвуковое исследование; ОУСЖ – околоушные слюнные железы; МСЖ – малые слюнные железы; focus score – индекс морфологической активности, рассчитываемый как количество фокусов (скопление 50 и более лимфоидных элементов) на 4 мм² площади железы; БШ – болезнь Шёгрена; СРБ – С-реактивный белок. Представленный алгоритм отражает мнение авторов настоящей работы, не является общепринятым

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sisó-Almirall A, Kostov B, Martínez-Carbonell E, Brito-Zerón P, Ramirez PB, Acar-Denizli N, et al. The prevalence of 78 autoimmune diseases in Catalonia (MASCAT-PADRS Big Data Project). *Autoimmun Rev.* 2020;19(2):102448. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102448
- Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1983-1989. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375
- Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol.* 2019;203:81-121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al.; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25. doi: 10.1002/art.23177
- Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Phenotyping Sjögren's syndrome: Towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):198-209.
- Mathews PM, Robinson SA, Gire A, Baer AN, Akpek EK. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239769. doi: 10.1371/journal.pone.0239769
- Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шёгрена: Руководство для врачей. М.:Издательство Московского государственного университета;2013. [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjögren's syndrome: A guide for physicians. Moscow:Publishing House of Moscow State University;2013 (In Russ.).]
- Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Mandl T, et al.; Sjögren Big Data Consortium. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):102-112.
- Ramos-Casals M, Acar-Denizli N, Vissink A, Brito-Zerón P, Li X, Carubbi F, et al.; Sjögren Big Data Consortium. Childhood-onset of primary Sjögren's syndrome: Phenotypic characterization at diagnosis of 158 children. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4558-4567. doi: 10.1093/rheumatology/keab032
- 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
- Takagi Y, Hashimoto K, Sasaki M, Eida S, Katayama I, Sumi M. Juvenile onset of primary Sjögren's syndrome: Changes in imaging findings during a 7-year progression. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(12):2466-2467. doi: 10.55563/clinexprheumatol/z3exkq
- Tomiita M, Saito K, Kohno Y, Shimojo N, Fujikawa S, Niimi H. The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39(2):268-272. doi: 10.1111/j.1442-200x.1997.tb03597.x
- Houghton K, Malleson P, Cabral D, Petty R, Tucker L. Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: Are proposed diagnostic criteria applicable? *J Rheumatol.* 2005;32(11):2225-2232.
- Vasiliev V, Gaiduk I, Palshina S, Shornikova N, Shornikova L. Lymphomas in patients with juvenile-onset primary Sjögren's

- syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2024;27:e15346. doi: 10.1111/1756-185X.15346
15. Chen J, He Q, Yang J, Wu T, Huang Z, Zhang Y, et al. Anti-SSA/SSB-negative primary Sjögren's syndrome showing different clinical phenotypes: A retrospective study of 934 cases. *Adv Rheumatol.* 2023;63(1):21. doi: 10.1186/s42358-023-00304-4
 16. Грачева ВГ, Васильев ВИ, Симонова МВ, Сафонова ТН, Иванова СМ, и др. Клинико-лабораторная характеристика больных болезнью Шегрена с началом заболевания в молодом возрасте. *Терапевтический архив.* 1998;70(5):55-58. [Gracheva VG, Vasiliev VI, Simonova MV, Safonova TN, Ivanova SM, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with Sjogren's disease lasting from young age. *Terapevticheskii arkhiv.* 1998;70(5):55-58 (In Russ.)].
 17. Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ, Торгашина АВ, Сокол ЕВ, Хван ЮИ, и др. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шегрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):158-163. [Chaltsev BD, Vasiliev VI, Palshina SG, Torgashina AV, Sokol EV, Khvan YuI, et al. Comparative characteristics of the clinical and laboratory features of the primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies and the "classic" subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):158-163 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-158-163
 18. Vasiliev V, Palshina S, Gaiduc I, Probatova N., Gorodetskiy V, et al. Marginal zone lymphomas in primary and secondary Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2022:41-42.
 19. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations.* Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
 20. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(4):270-280. doi: 10.1097/00005792-200207000-00003
 21. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):475-487. doi: 10.1002/acr.21591
 22. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zerón P, Bosch X, Bove A, Perez-de-Lis M, et al. Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(5):686-692.
 23. Decker P, Moulinet T, Pontille F, Cravat M, De Carvalho Bittencourt M, Jaussaud R. An updated review of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies impact in connective tissue diseases clinical management. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103013. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103013
 24. ter Borg EJ, Kelder JC. Lower prevalence of extra-glandular manifestations and anti-SSB antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome and widespread pain: Evidence for a relatively benign subset. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3):349-353.
 25. Nishikai M, Akiya K, Tojo T, Onoda N, Tani M, Shimizu K. 'Seronegative' Sjögren's syndrome manifested as a subset of chronic fatigue syndrome. *Br J Rheumatol.* 1996;35(5):471-474. doi: 10.1093/rheumatology/35.5.471
 26. Segal BM, Pogatchnik B, Henn L, Rudser K, Sivils KM. Pain severity and neuropathic pain symptoms in primary Sjögren's syndrome: A comparison study of seropositive and seronegative Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(8):1291-1298. doi: 10.1002/acr.21956
 27. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, Priori R, Carubbi F, Corazza L, et al. Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmun Rev.* 2015;14(11):1019-1022. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.002
 28. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, Andreu JL, Martínez-Taboada VM, et al.; SJOGRENSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 105(3):28-34.
 29. Priori R, Iannuccelli C, Alessandri C, Modesti M, Antonazzo B, Di Lollo AC, et al. Fatigue in Sjogren's syndrome: Relationship with fibromyalgia, clinical and biologic features. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(6 Suppl 63):S82-S86.
 30. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Chieco-Bianchi F, Semerano L, et al. Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine.* 2002;69(1):51-57. doi: 10.1016/s1297-319x(01)00341-4
 31. Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, Song YW. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2 Suppl 96):9-13.
 32. Dubost JJ, Couderc M, Pereira B, Mariette X, Seror R, Gottenberg JE, et al. Concomitant fibromyalgia in primary Sjögren's syndrome in the French ASSESS cohort: Comparison of the ACR 1990 and ACR 2016 criteria, FiRST questionnaire and physician's opinion. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 133(6):140-145. doi: 10.55563/clinexprheumatol/uxlsh3
 33. Klippel J, Stone J, Crofford L, White P. Primer on the rheumatic diseases. 2008. doi: 10.1007/978-0-387-68566-3
 34. Whitcher JP Jr, Gritz DC, Daniels TE. The dry eye: A diagnostic dilemma. *Int Ophthalmol Clin.* 1998;38(4):23-37. doi: 10.1097/00004397-199803840-00005
 35. Stankeviciene I, Puriene A, Mieliauskaite D, Stangvaltaite-Mouhat L, Aleksejuniene J. Detection of xerostomia, Sicca, and Sjogren's syndromes in a national sample of adults. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):552. doi: 10.1186/s12903-021-01917-1
 36. Legger GE, Erdtsieck MB, de Wolff L, Stel AJ, Los LI, Verstappen GM, et al. Differences in presentation between paediatric and adult-onset primary Sjögren's syndrome patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 133(6):85-92. doi: 10.55563/clinexprheumatol/vxe6h0
 37. Vasiliev V, Palshina S, Shornicova L, Rodionova E, Novicov A. The course of juvenile onset Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2022:54.
 38. Daniels TE. Evaluation, differential diagnosis, and treatment of xerostomia. *J Rheumatol Suppl.* 2000;61:6-10.
 39. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al.; Euler Sjögren Syndrome Task Force. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):137-156. doi: 10.1586/1744666X.2016.1109449
 40. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):839-844. doi: 10.1093/rheumatology/kt427
 41. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):301-312. doi: 10.1038/nrrheum.2015.29
 42. Brito-Zerón P, Pasoto SG, Robles-Marhuenda A, Mandl T, Vis-sink A, Armagan B, et al.; Sjögren Big Data Consortium. Autoimmune congenital heart block and primary Sjögren's syndrome: Characterisation and outcomes of 49 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 126(4):95-102.
 43. Stevens WJ, Swartele FE, Empsten FA, De Clerck LS. Use of the Saxon test as a measure of saliva production in a reference population of schoolchildren. *Am J Dis Child.* 1990;144(5):570-571. doi: 10.1001/archpedi.1990.02150290064029

44. Hershkovich O, Shafat I, Nagler RM. Age-related changes in salivary antioxidant profile: Possible implications for oral cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(4):361-366. doi: 10.1093/gerona/62.4.361
45. Nagler RM. Salivary glands and the aging process: Mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology*. 2004;5(4):223-233. doi: 10.1023/B:BGEN.0000038023.36727.50
46. 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
47. Parreau S, Nocturne G, Mariette X, Burroni B, Lazure T, Besson FL, et al. Features of non-Hodgkin's lymphoma diagnosed in minor salivary gland biopsies from primary Sjögren's syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3818-3823. doi: 10.1093/rheumatology/keab949
48. Раденска-Лоповок СГ, Каранова МС, Занозин АС, Родионова ЕБ, Пальшина СГ, Цветанов МС, и др. Оценка морфологической активности болезни Шёгрена по биоптатам малых слюнных желез. *Архив патологизии*. 2023;85(1):5-9. [Radenska-Lopovok SG, Karanova MS, Zanozin AS, Zanozin AS, Rodionova EB, Palshina SG, Tsvetanov MS, et al. Evaluation of morphological activity of primary Sjögren's syndrome on biopates of minor salivary glands. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023;85(1):5-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol2023850115
49. Haacke EA, Bootsma H, Spijkervet FKL, Visser A, Vissink A, Kluin PM, et al. FcRL4⁺ 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
50. Marx RE, Hartman KS, Rethman KV. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis. Sjögren's disease, sialosis and lymphoma. *J Rheumatol*. 1988;15(4):621-629.
51. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН, Варламова ЕЮ, Логвиненко ОА, Ковригина АМ, и др. Лимфолиферативные заболевания при болезни Шёгрена. *Онкогематология*. 2007;2(3):16-26. [Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Varlamova EY, Logvinenko OA, Kovrigina AM, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Oncohematology*. 2007;(3):16-26 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2007-0-3-16-26
52. Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Пробатова НА, Кокосадзе НВ, Городецкий ВР, Ковригина АМ, и др. Роль биопсии околушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шёгрена. *Терапевтический архив*. 2009;81(6):20-26. [Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Probatova NA, Kokosadze NV, Gorodetskiy VR, Kovrigina AM, et al. The role of parotid gland biopsy in early detection of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(6):20-26 (In Russ.)].
53. Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roosenburg JL, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):335-341. doi: 10.1093/rheumatology/ke1266
54. Spijkervet FK, Haacke E, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Parotid gland biopsy, the alternative way to diagnose sjögren syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):485-499. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.007
55. Clark M, Walsh H, Stephens-Laborde I, Khurram SA. The value of labial gland biopsies as a diagnostic test for Sjögren's syndrome. *Head Neck Pathol*. 2024;18(1):64. doi: 10.1007/s12105-024-01662-1
56. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1537-1540. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204634
57. Bodeutsch C, de Wilde PC, Kater L, van den Hoogen FH, Hené RJ, van Houwelingen JC, et al. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: Prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. *J Clin Pathol*. 1993;46(2):123-128. doi: 10.1136/jcp.46.2.123
58. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1363-1368. doi: 10.1136/ard.2010.144782
59. Родионова ЕБ, Васильев ВИ, Прокопенко ВД, Логвиненко ОА. Антиген-представляющие клетки лимфогистиоцитарного инфильтрата при болезни Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2006;3:16-19. [Rodionova EB, Vasil'ev VI, Prokopenko VD, Logvinenko OA. Antigen-presenting cells of the lymphohistiocytic infiltrate in Sjögren's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2006;3:16-19 (In Russ.)].
60. Paschides CA, Kitsios G, Karakostas KX, Psillas C, Moutsopoulos HM. Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7(2):155-157.
61. 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
62. Wang B, Chen S, Zheng Q, Li Y, Zhang X, Xuan J, et al. Early diagnosis and treatment for Sjögren's syndrome: Current challenges, redefined disease stages and future prospects. *J Autoimmun*. 2021;117:102590. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102590
63. Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Симонова МВ, Сафонова ТН, Раденска-Лоповок СГ, Божьева ЛА, и др. Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных и слезных желез. *Терапевтический архив*. 2005;77(1):62-67 [Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Simonova MV, Safonova TN, Radenska-Lopovok SG, Bozhieva LA, et al. Auricular syndrome in sarcoidosis and involvement of the salivary and lacrimal glands. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(1):62-67 (In Russ.)].
64. Mathew R, Zeppieri M. Ocular amyloidosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
65. Schonberg S, Stokkermans TJ. Ocular pemphigoid. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2023.
66. Golden MI, Meyer JJ, Zeppieri M, Patel BC. Dry eye syndrome. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2024.
67. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30–60 years. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(3):281-286. doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00774.x
68. Forstot JZ, Forstot SL, Greer RO, Tan EM. The incidence of Sjögren's sicca complex in a population of patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 1982;25(2):156-160. doi: 10.1002/art.1780250207
69. Kruize AA, Hené RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, et al. Long-term followup of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39(2):297-303. doi: 10.1002/art.1780390219
70. Kruize AA, van Bijsterveld OP, Hené RJ, de Wilde PC, Feltkamp TE, Kater L, et al. Long-term course of tear gland function in patients with keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(6):435-438. doi: 10.1136/bjo.81.6.435
71. Ramsubeik K, Motilal S, Sanchez-Ramos L, Ramrattan LA, Kaeley GS, Singh JA. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasound in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20973560. doi: 10.1177/1759720X20973560
72. Narayan AK, Baer A, Fradin J. Sonographic findings of IgG4-related disease of the salivary glands: Case report and review

of the literature. *J Clin Ultrasound*. 2018;46(1):73-77. doi: 10.1002/jcu.22482

73. Lorenzon M, Tulipano Di Franco F, Zabotti A, Pegolo E, Giovannini I, Manfrè V, et al. Sonographic features of lymphoma of the major salivary glands diagnosed with ultrasound-guided core needle biopsy in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*.

2021;39 Suppl 133(6):175-183. doi: 10.55563/clinexprheumatol/4c36nr

74. Orita Y, Sato Y, Kimura N, Marunaka H, Tachibana T, Yamashita Y, et al. Characteristic ultrasound features of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary and thyroid gland. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(1):93-99. doi: 10.3109/00016489.2013.831994

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>

Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой: взаимосвязь с активностью заболевания и уровнем аутоантител (предварительные результаты)

А.С. Авдеева, М.Е. Диатроптов, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, Т.А. Панафидина, 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: Авдеева Анастасия Сергеевна,
9056249400@mail.ru
Contacts:
Anastasia Avdeeva,
9056249400@mail.ru

Поступила 08.04.2025
Принята 17.06.2025

Цель исследования – изучить сывороточный уровень цитокинов, хемокинов, факторов роста у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в сравнении со здоровыми добровольцами для выявления перспективных показателей, более точной оценки активности заболевания и развития органных поражений. **Материал и методы.** В анализ было включено 139 пациентов (123 (88%) женщины и 16 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ. Медиана длительности заболевания составила 3,0 [0,3; 12,0] года, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 7 [4; 11] баллов, SDI (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Damage Index) – 0 [0; 1] баллов. Исследование 48 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом мультиплексного иммунного анализа на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex; Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкциям фирмы-производителя. Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Результаты. У пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами отмечался более высокий уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), интерферона (ИФН) γ , интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического протеина (MCP, monocyte chemotactic protein) 1, антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра), макрофагального воспалительного протеина (MIP, macrophage inflammatory protein) 1 α , сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ИЛ-18, IP-10 (interferon-inducible protein 10), LIF (leukemia inhibitory factor), MCP-3, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), MIG (monokine induced by IFN- γ) ($p < 0,05$). В группе больных с нефритом ($n=40$) отмечалась более высокая концентрация ИФН- γ , ИЛ-7, СЭФР, ИФН- $\alpha 2$, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), в отличие от пациентов без нефрита ($p < 0,05$).

Заключение. В сыворотках пациентов с СКВ отмечается более высокий уровень провоспалительных цитокинов хемокинов, колониестимулирующих, стромальных и ангиогенных факторов; важную роль в развитии нефрита, вероятно, играет М-КСФ. Требуется дальнейшие исследования для улучшения наших представлений о роли показателей цитокинового профиля в патогенезе СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цитокиновый профиль, активность заболевания, аутоантитела
Для цитирования: Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Насонов ЕЛ. Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой: взаимосвязь с активностью заболевания и уровнем аутоантител (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(4):357–364.

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY AND AUTOANTIBODY LEVELS (PRELIMINARY RESULTS)

Anastasia S. Avdeeva, Mikhail E. Diatroptov, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Tatiana A. Panafidina, Evgeny L. Nasonov

The aim – to study the serum level of cytokines, chemokines, growth factors in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in comparison with healthy volunteers to identify promising indicators for assessing disease activity and the development of organ damage.

Material and methods. The analysis included 139 patients (123 (88%) women and 16 (12%) men) with a reliable diagnosis of SLE. The median duration of the disease was 3.0 [0.3; 12.0] years, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 7 [4; 11] points, SDI (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Damage Index) – 0 [0; 1] points. The study of 48 cytokines in blood serum was carried out by the method of multiplex immune analysis based on suspension microarray technology xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex; Bio-Rad Laboratories, USA) according to the manufacturer's instructions. The control group consisted of 13 healthy donors, comparable in gender and age with the examined patients.

Results. In patients with SLE, compared with healthy donors, there was a higher level of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), interferon (IFN) γ , interleukin (IL) 6, IL-8, monocyte chemotactic protein (MCP) 1, IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), macrophage inflammatory protein (MIP) 1 α , vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-18, interferon-inducible protein 10 (IP-10), leukemia inhibitory factor (LIF), MCP-3, macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), MIG (monokine induced by IFN- γ) ($p < 0.05$). In the group of patients with nephritis ($n=40$), there was a higher concentration of IFN- γ , IL-7, VEGF, IFN- $\alpha 2$, M-CSF in contrast to patients without nephritis ($p < 0.05$).

Conclusion. In the sera of patients with SLE, a higher level of proinflammatory cytokines, chemokines, colony-stimulating, stromal and angiogenic factors is noted; M-CSF probably plays an important role in the development of nephritis. Further studies are required to improve our understanding of the role of cytokine profile parameters in the pathogenesis of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, cytokine profile, disease activity, autoantibodies

For citation: Avdeeva AS, Diatropov ME, Gorbunova YuN, Popkova TV, Panafidina TA, Nasonov EL. Cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity and autoantibody levels (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):357–364 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-357-364

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Патогенез СКВ характеризуется многообразием нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, включая активацию Т- и В-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих широкий спектр аутоантител, дисрегуляцию продукции цитокинов, дефекты клиренса апоптотических клеток и иммунных комплексов [2–5]. К патогенетически значимым цитокинам при СКВ относят BlyS (B lymphocyte stimulator), интерферон (ИФН) α , интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-23, фактор некроза опухоли (ФНО) α , IP-10 (interferon γ -inducible protein 10), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), которые усиливают продукцию аутоантител, поддерживают воспалительный процесс и могут быть использованы в качестве потенциальных мишеней для терапии генно-инженерными биологическими препаратами [2, 3, 5–7]. Увеличение сывороточной концентрации хемокинов IP-10, моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1, monocyte chemotactic protein) и макрофагального воспалительного протеина 3В (MIP-3В, macrophage inflammatory protein 3В), регулируемых ИФН тесно коррелирует с активностью волчаночного нефрита (ВН) и обострением заболевания [8]. К потенциальным биомаркерам активности СКВ относят также BlyS [9] и ряд других цитокинов (ФНО- α , антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра), ИФН- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, CD40L) [2, 10, 11]. Обнаружение за три с половиной года и более до клинической манифестации СКВ повышенного уровня антинуклеарных антител (АНА; антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и антитела к экстрагируемым ядерным антигенам SS-A/Ro (анти-SS-A/Ro), SS-B/La (анти-SS-B/La), Sm (анти-Sm), Sm/РНП, РНП), а также цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-6) и монокина из семейства СХС хемокинов, индуцированного ИФН- γ (MIG, monokine induced by IFN- γ) позволяет прогнозировать развитие данного заболевания с точностью 92% [12].

Учитывая широкий спектр иммунологических нарушений при СКВ и гетерогенность заболевания, оценка активности патологического процесса и прогнозирования обострений по-прежнему остаются крайне сложной задачей. Мониторинг уровня аутоантител, компонентов комплемента свидетельствует об общей воспалительной активности, однако предсказать обострение заболевания или развитие органных повреждений не всегда представляется возможным. В связи с этим по-прежнему представляется актуальным поиск чувствительных сывороточных биомаркеров для более точной оценки активности заболевания и риска развития органных повреждений.

Целью данного исследования является изучение сывороточных уровней широкого спектра цитокинов, хе-

мокинов, факторов роста, аутоантител у пациентов с системной красной волчанкой в сравнении со здоровыми добровольцами для выявления перспективных показателей более точной оценки активности заболевания и развития органных поражений.

Материал и методы

Внаблюдательное проспективное исследование включено 139 пациентов (123 (88%) женщины и 16 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [13]. Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 25 от 23.12.2021). Общая характеристика пациентов при включении представлена в таблице 1.

При включении в исследование медиана длительности СКВ составила 3,0 [0,3; 12,0] года, медиана SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 7 [4; 11] баллов, медиана индекса повреждения SDI (SLICC Damage Index) — 0 [0; 1] баллов. На момент включения в исследование основными клиническими проявлениями СКВ являлись: гематологические нарушения (57%) с преобладанием лейкопении (37%); поражение суставов (артрит/артралгии; 40%); ВН (27%) с преобладанием IV (35%) и V (31%) классов по данным нефробиопсии; нерубцовая алопеция (25%); интерстициальное поражение легких (16%). Подавляющее большинство пациентов (94%) имели антинуклеарный фактор (АНФ), анти-дсДНК (70%) и гипокомплементемия по С3 и/или С4 компонентам комплемента (64%). Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [14] и синдром Шёгрена [15] обнаружены у 12% и 32% пациентов соответственно. За весь период наблюдения нейropsychические проявления СКВ имели место у 16 пациентов: эпилептический приступ — у 1, психоз — у 2, моно-/полиневрит — у 2, периферическая полинейропатия — у 8, острое нарушение сознания — у 3. Из лекарственных препаратов наиболее часто применялись глюкокортикоиды (84%) в низких дозах (медиана дозы — 10,0 [6,25; 20,0] мг/сут.) в сочетании с гидроксихлорохином (ГХ; 81%) в дозе 200 мг/сут. Иммуносупрессанты использовались реже, в основном микофенолата мофетил (21%), в единичных случаях — метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид. Никто из пациентов не получал генно-инженерные биологические препараты. Кроме того, 19 (14%) из 139 пациентов не получали лекарственную терапию — это были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но самостоятельно отменившие лечение.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность

Таблица 1. Характеристика больных (n=139)

Параметры	Значение
Конституциональные:	
– лихорадка	5
– лимфаденопатия	5
– потеря веса	10
Кожно-слизистые:	
– фотодерматит	8
– «бабочка»	19
– подострая кожная красная волчанка	5
– хроническое поражение кожи	15
– нерубцовая алопеция	25
– язвы слизистых	9
Суставно-мышечные:	
– артрит/артралгии	40
– миалгии	5
Серозит	14
Нефрит, n (%)	38/139 (27%)
Нефробиопсия, n (%)	23/38 (60%)
– II класс ВН	4
– III класс ВН	26
– IV класс ВН	35
– V класс ВН	31
– VI класс ВН	4
Нейропсихические поражения (периферическая полинейропатия)	4
Гематологические нарушения	57
Иммунологические нарушения	
– АНФ \geq 1/160	94
– анти-дсДНК+	68
– анти-Sm+	10
– гипокплементемия	64
– аФЛ+	21
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	11
Интерстициальное поражение легких	16
Индекс повреждения (SDI), Me [25-й; 75-й перцентили]	
– SDI=0	59
– SDI=1	18
– SDI=2	12
– SDI=3	7
– SDI \geq 4	4
Индекс активности (SLEDAI-2K), Me [25-й; 75-й перцентили]	
– ремиссия (SLEDAI-2K=0)	7
– низкая активность (SLEDAI-2K=1–4)	33
– умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10)	35
– высокая активность (SLEDAI-2K=11–19)	14
– очень высокая активность (SLEDAI-2K \geq 20)	11

Примечание: данные представлены как %, если не указано иначе; ВН – волчаночный нефрит; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; SDI – индекс повреждения (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Damage Index); SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

СКВ определялась с помощью индекса SLEDAI-2K [16]. Для оценки необратимых органных повреждений применяли индекс SDI [17]. Уровень антинулеарного фактора (АНФ) определялся методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием коммерческого набора реагентов «IMMCO Diagnostics» (США). Специфические АНА к отдельным ядерным антигенам определялись с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). По рекомендации фирмы-изготовителя нормальные значения для анти-дсДНК составляли 0,0–20,0 МЕ/мл, для анти-Sm – 0,0–25,0 Ед/мл, для анти-Ro/SS-A – 0,0–25,0 Ед/мл, для анти-La/SS-B – 0,0–25,0 Ед/мл, IgG антител к кардиолипину (аКЛ) – 0,0–10,0 GPL, IgM аКЛ – 0,0–7,0 MPL, IgG антител к β 2-гликопротеину I (α 2-ГП I) – 0,0–8,0 Ед/мл, IgM α 2-ГП I – 0,0–8,0 Ед/мл. Исследование 48 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом мультиплексного иммунного анализа на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex; Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкциям фирмы-производителя. Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллеса; результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами отмечался более высокий уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, ИЛ-1Ra, MIP-1 α , сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ИЛ-18, IP-10, LIF (leukemia inhibitory factor), MCP-3, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), MIG; содержание RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted), ФНО- β , тромбоцитарного фактора роста (ТФР) и CXCL-1 было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$; табл. 2).

В зависимости от активности заболевания все пациенты были разделены на две группы. У больных с высокой активностью (SLEDAI-2K \geq 6) по сравнению со здоровыми донорами отмечался более высокий уровень Г-КСФ, ИФН- γ , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, ИЛ-1Ra, MIP-1 α , СЭФР, ИЛ-16, ИЛ-18, IP-10, LIF, MCP-3, М-КСФ, MIG и более низкий уровень MIP-1 β , ИЛ-9, RANTES, ТФР-bb, CXCL-1 и ФНО- β . По сравнению с пациентами с низкой активностью (SLEDAI-2K $<$ 6) при высокой активности СКВ был выявлен более высокий уровень ИФН- γ , ИЛ-7, ИЛ-2Ra, ИЛ12(p40), ИЛ-18, сывороточного фактора роста стволовых клеток (СФРСК) β и более низкая концентрация MIP-1 β , ИЛ-9, RANTES, LIF, CXCL-12, ФНО- β , фактора роста нервов (ФРН) β ($p < 0,05$; табл. 2).

Таблица 2. Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой и здоровых доноров, Me [25-й; 75-й процентиля]

Показатели	Пациенты с СКВ (n=87)	Пациенты с высокой активностью СКВ (n=61)	Пациенты с низкой активностью СКВ (n=26)	Здоровые доноры (n=13)
Г-КСФ	9,85 [5,95; 16,2]*	9,95 [6,05; 17,72]*	9,35 [5,95; 13,45]*	4,35 [3,35; 9]*
ГМ-КСФ	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
ИФН-γ	0,74 [0,1028; 2,13]*	1,07 [0,14; 3,44]*	0,44 [0,01; 1,0]*	0,01 [0,01; 0,4369]*
ИЛ-1β	0,32 [0,12; 0,56]	0,38 [0,19; 0,66]	0,27 [0,02; 0,53]	0,17 [0,01; 0,35]
ИЛ-2	0,01 [0,01; 0,62]	0,01 [0,01; 0,7]	0,01 [0,01; 0,41]	0,01 [0,01; 0,01]
ИЛ-4	0,51 [0,39; 0,66]	0,53 [0,42; 0,62]	0,505 [0,33; 0,7]	0,41 [0,36; 0,58]
ИЛ-5	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 101,0]*	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
ИЛ-6	0,255 [0,01; 1,36]*	0,32 [0,01; 0,98]*	0,039 [0,01; 0,81]	0,01 [0,01; 0,195]*
ИЛ-7	0,01 [0,01; 1,87]	0,14 [0,01; 6,05]	0,01 [0,01; 0,23]*	0,01 [0,01; 3,31]
ИЛ-8	2,36 [0,93; 5,77]*	2,7 [1,51; 5,97]*	1,695 [0,57; 4,31]	1,4 [0,28; 1,56]*
ИЛ-10	0,01 [0,01; 0,21]	0,01 [0,01; 1,33]*	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
ИЛ-12(p70)	0,01 [0,01; 0,5]	0,01 [0,01; 0,92]	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
ИЛ-13	0,6 [0,4; 0,925]	0,58 [0,4; 0,93]	0,64 [0,43; 0,81]	0,42 [0,31; 0,87]
ИЛ-17	0,01 [0,01; 0,99]	0,01 [0,01; 1,09]	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
МСР-1	8,12 [4,41; 15,09]*	8,28 [3,95; 18,93]*	7,79 [5,25; 11,38]	5,48 [4; 6,22]*
МIP-1β	104,42 [95,23; 118,9]	100 [88,84; 111,34]*	116,64 [102,8; 123,05]*	113,05 [101,5; 122,67]
ФНО-α	13,7 [9,83; 18,58]	13,86 [9,8; 18,66]	13,29 [11,36; 16,15]	10,74 [9,05; 16,31]
ИЛ-1Pa	47,61 [31,75; 84,56]*	48,07 [32,02; 87,07]*	46,795 [31,75; 80,73]*	25,65 [19,3; 28,48]*
ИЛ-9	161,72 [143,57; 175,97]	157,32 [141,3; 168,14]*	171,62 [155,9; 179,9]*	176,7 [157,24; 184,53]
ИЛ-15	0,01 [0,01; 5,25]	0,01 [0,01; 5,25]	0,01 [0,01; 1,53]	0,01 [0,01; 6,75]
Эотаксин	16,06 [11,57; 25,15]	15,57 [10,73; 24,39]	17,34 [14,16; 26,97]	15,01 [12,32; 17,11]
FGF basic	3,54 [2,55; 4,58]	3,65 [2,7; 4,66]	3,41 [2,06; 4,2]	2,74 [1,91; 3,29]
MIP-1a	0,63 [0,46; 1,31]*	0,67 [0,5; 1,31]*	0,53 [0,38; 0,76]*	0,27 [0,01; 0,37]*
ТФР bb	832,38 [609,51; 1172,42]*	782,25 [599,8; 1135,9]*	991,56 [720,2; 1218,8]*	1304,3 [1157,74; 1497,56]*
RANTES	7190,95 [4950,63; 9423,43]*	6126,65 [4650,7; 8359,6]*	9289,1 [7716,8; 14666,4]*	11409,5 [8832,47; 20342,84]*
СЭФР	25,08 [0,01; 101]*	63,91 [0,01; 101,0]*	10,16 [0,01; 101,0]	0,01 [0,01; 0,01]*
STACK (CCL-27)	135,54 [111,3; 179,9]	132,21 [111,3; 170,26]	148,54 [11,9; 182,7]	160,28 [124,18; 164,44]
GROα (CXCL-1)	348,19 [314,59; 385,82]*	346,59 [306,2; 380,14]*	371,65 [322,0; 404,2]	379,13 [361,02; 391,13]*
HGF	47,24 [38,25; 67]	46,66 [37,69; 73,19]	49,29 [41,2; 63,9]	46,12 [44,64; 54,46]
ИФНα2	1,42 [0,45; 2,34]	1,38 [0,5; 2,23]	1,435 [0,14; 2,6]	1,3 [0,01; 1,76]
ИЛ-1α	2,84 [1,52; 4,13]	2,67 [1,28; 3,94]	3,145 [1,99; 4,94]	3,14 [1,87; 5,06]
ИЛ-2Pa	11,67 [7,79; 17,95]	14,31 [8,95; 20,12]	9,005 [6,16; 11,43]*	9,55 [7,24; 12,63]
ИЛ-12(p40)	0,01 [0,01; 7,36]	2,33 [0,01; 10,55]	0,01 [0,01; 1,44]*	0,01 [0,01; 0,98]
ИЛ-16	11,37 [8; 14,45]	11,45 [8,12; 15,2]*	11,18 [7,01; 13,46]	7,61 [7,18; 12,13]
ИЛ-18	12,31 [8,5; 16,97]*	12,91 [9,18; 19,72]*	10,01 [8,03; 12,17]**	5,96 [5,47; 7,9]*
IP-10	112,65 [65,43; 216,93]*	123,23 [65,43; 266,03]*	89,465 [65,6; 153,5]*	35,58 [29,04; 63,51]*
LIF	12,52 [9,74; 15,65]*	11,89 [9,52; 14,98]	14,26 [11,24; 17,69]**	9,1 [7,21; 13,21]*
МСР-3 (CCL-7)	0,25 [0,01; 0,93]*	0,305 [0,01; 0,95]*	0,01 [0,01; 0,69]	0,01 [0,01; 0,01]*
М-КСФ	3,28 [2,54; 5,18]*	3,37 [2,76; 5,82]*	3,08 [2,54; 3,47]*	1,8 [1,61; 2,23]*
MIF	76,28 [50,18; 118,37]	72,48 [50,18; 106,12]	89,56 [50,56; 141,7]*	48,29 [46,52; 72,37]
MIG	26,74 [12,27; 45,33]*	27,73 [12,27; 49,58]*	24,1 [13,87; 38,58]*	5,58 [4,01; 9,29]*
ФРН-β	0,87 [0,21; 2,24]	0,74 [0,1; 1,82]	1,665 [0,89; 3,72]*	1,71 [0,2; 2,81]
SCF	13,45 [10,01; 19,34]	13,07 [9,0; 19,34]	13,9 [11,65; 19,08]	9,72 [8,2; 15,75]
СФРСК-β	7112,86 [5513,89; 9165,59]	7954,68 [5835,7; 9368,4]	6191,1 [5285,1; 8117,4]**	7565,9 [6773,07; 9260,95]
SDF-1a (CXCL-12)	476,63 [181,49; 602,89]	416,7 [163,1; 559,0]	542,4 [394,1; 724,4]*	441,19 [383,65; 481,4]
ФНО-β	311,86 [278,8; 367,47]*	299,86 [272,3; 343,25]*	354,7 [316,6; 400,9]*	374,63 [324,17; 404,59]*
TRAIL	4,11 [1,98; 6,42]	3,93 [1,79; 5,98]	4,41 [2,49; 6,42]	3,15 [2,67; 6,96]

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; МСР – моноцитарный хемотаксический протеин (monocyte chemotactic protein); MIP – макрофагальный воспалительный протеин (macrophage inflammatory protein); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ-1Pa – антагонист рецептора интерлейкина 1; FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor); ТФР – тромбоцитарный фактор роста; RANTES – Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; STACK – cutaneous T cell-attracting chemokine; GROα – growth-regulated oncogene α; HGF – hepatocyte growth factor; IP-10 – interferon-inducible protein 10; LIF – leukemia inhibitory factor; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; MIF – macrophage migration inhibitory factor; MIG – macrophage-induced gene; ФРН-β – фактора роста нервов β; SCF – stem cell factor; СФРСК-β – сывороточного фактора роста стволовых клеток β; SDF – stromal cell-derived factor; * – p<0,05 по сравнению с донорами; ** – p<0,05 между группами высокой и низкой активности системной красной волчанки

Отмечалась положительная корреляционная связь SLEDAI-2K с Г-КСФ, ИФН- γ , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12(p70), ИЛ-12(p40), ИЛ-16, ИЛ-18, MIP-1 α , СЭФР, ИЛ-2Ra, MCP-3, M-КСФ, SCF (stem cell factor); АНФ и анти-дсДНК – с Г-КСФ, ИЛ-1Pa, FGF (fibroblast growth factor) basic, IP-10, MCP-3, M-КСФ; анти-Sm – с Г-КСФ, ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-1Pa, FGF basic, IP-10,

M-КСФ; компонентов комплемента – с ИЛ-4, MIP-1 β , эотаксином, RANTES, TФР bb, STACK (cutaneous T cell-attracting chemokine), HGF (hepatocyte growth factor) (рис. 1).

Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь SLEDAI-2K с MIP-1 β , RANTES; АНФ – с STACK; анти-дсДНК – с TФР bb, STACK и ФРН- β ; анти-Sm – с ИЛ-9 и HGF (рис. 1).

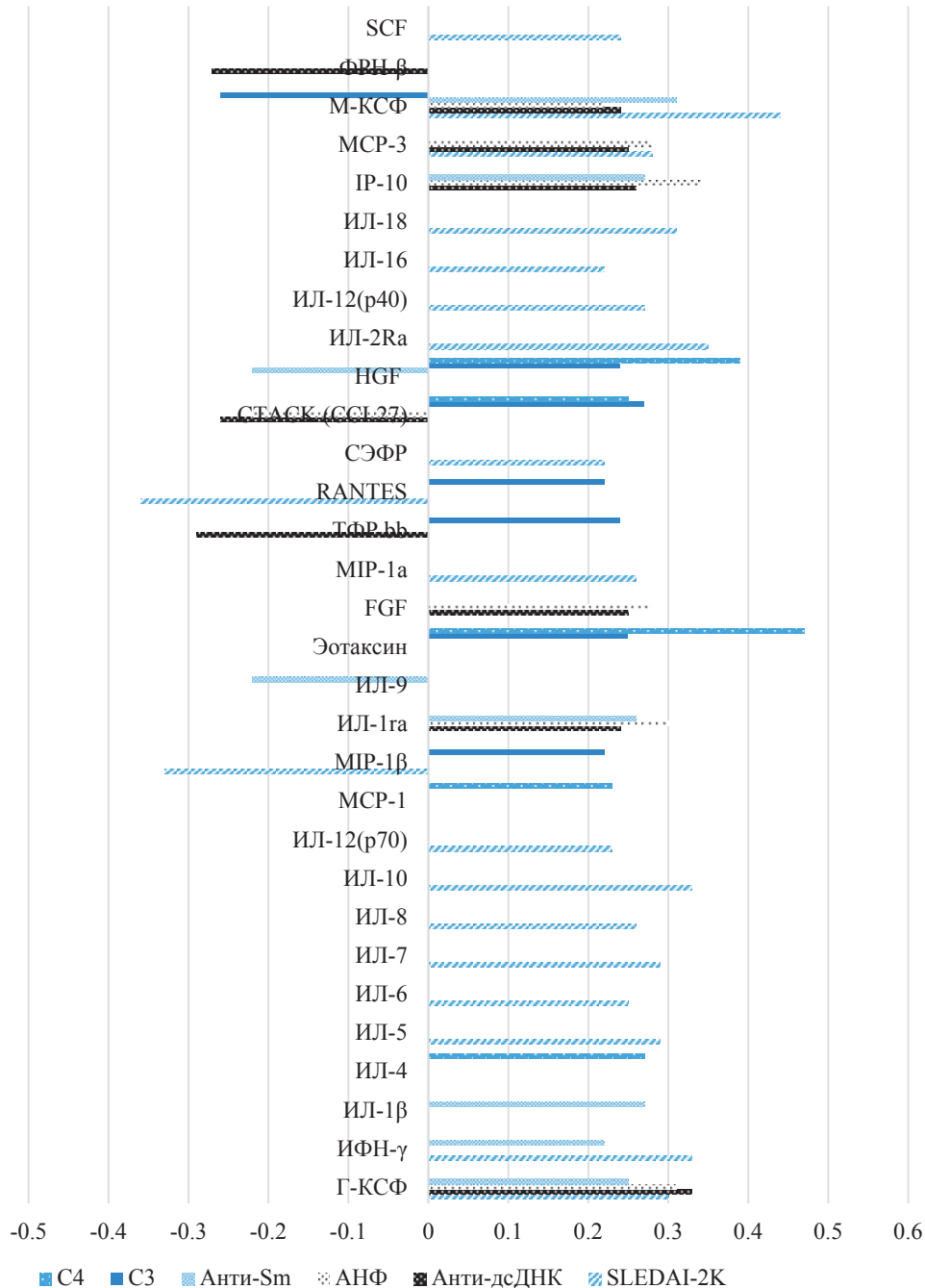


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля с клинико-лабораторными проявлениями системной красной волчанки (n=87): представлены коэффициенты корреляции (r); p<0,05 во всех случаях; SCF – stem cell factor; ФРН- β – фактора роста нервов β ; M-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; MCP – моноцитарный хемотаксический протеин (monocyte chemotactic protein); IP-10 – interferon-inducible protein 10; ИЛ – интерлейкин; HGF – hepatocyte growth factor; STACK – cutaneous T cell-attracting chemokine; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; RANTES – Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted; TФР – тромбоцитарный фактор роста; MIP – макрофагальный воспалительный протеин (macrophage inflammatory protein); FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor); ИФН – интерферон; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; анти-Sm – антитела к Smith антигену; АНФ – антиядерный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

При анализе связи показателей цитокинового профиля с основными клиническими проявлениями СКВ получены следующие результаты: пациенты с поражением кожи ($n=66$) имели более высокий уровень ФНО- α (14,1 [11,5; 19,1]), М-КСФ (3,35 [2,76; 5,68]) и SCF (4,62 [11,65; 20,02]), чем при его отсутствии ($n=21$): 11,49 [8,9; 14,08], 3,09 [2,15; 3,56], 10,95 [8,86; 13,07] соответственно ($p<0,05$). У больных с серозитом ($n=42$) был выявлен более высокий уровень Г-КСФ (12,3 [7,65; 20,6]) и ИЛ-1Ра (59,2 [36,18; 102,5]) по сравнению с группой больных без серозита ($n=46$): 8,95 [5,3; 13,5] и 40,7 [28,65; 63,3] соответственно ($p<0,05$). В группе больных с ВН ($n=40$) отмечалась более высокая концентрация ИФН- γ (1,02 [0,38; 2,79]), ИЛ-7 (0,45 [0,01; 53,5]), СЭФР (101,0 [0,01; 101,5]), ИФН- $\alpha 2$ (2,06 [0,79; 3,02]), М-КСФ (3,55 [3,06; 5,64]) и SCF (17,11 [11,85; 22,0]) и более низкий уровень ИЛ-1 α (2,36 [1,14; 3,39]), в отличие от пациентов с отсутствием ВН ($n=47$): 0,4 [0,01; 1,8], 0,01 [0,01; 1,06], 0,01 [0,01; 0,01], 1,1 [0,35; 1,76], 3,11 [2,35; 4,3], 12,3 [8,9; 16,1] и 3,39 [1,87; 5,0] соответственно ($p<0,05$).

Обсуждение

По нашим данным, у пациентов с СКВ отмечается увеличение концентрации ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- γ), хемокинов (ИЛ-8, MCP-1, MCP-3, MIP1 α , IP-10, MIG), колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, М-КСФ), стромальных и ангиогенных факторов (СЭФР, LIF) по сравнению со здоровыми донорами. У больных с высокой активностью обнаружены более высокий уровень ИФН- γ , ИЛ-7, ИЛ-2Ра, ИЛ12(p40), ИЛ-18, СФРСК- β и более низкая концентрация MIP-1 β , ИЛ-9, RANTES, LIF, CXCL-12, ФНО- β , ФРН- β . Сходные данные были получены другими авторами [18, 19]. Y. Pacheco и соавт. [18] выявили повышенные средние уровни ИФН- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12/23p40, ИЛ-17A, ФНО- α , Г-КСФ и нормальные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИФН- γ в сыворотках 67 больных СКВ. Было выделено четыре кластера цитокинов: нейтральный – с низкими уровнями цитокинов; хемокиновый – с доминированием ИЛ-8; с доминированием Г-КСФ; провоспалительный – с доминированием ИФН- α и в меньшей степени ИЛ-12/23p40, ФНО- α , ИЛ-17A, Г-КСФ, ИЛ-10. Все выделенные кластеры статистически значимо отражали активность СКВ по индексу SLAQ (Systemic Lupus Activity Questionnaire) ($p=0,022$). J. Lindblom и соавт. [20] при анализе 83 сывороточных белков в группе пациентов с СКВ ($n=422$) выявили статистически значимо повышенный уровень 29 из них; наиболее значимо была увеличена концентрация хемокинов CCL8, CXCL13 и ИЛ-1Ра, что коррелировало с активностью заболевания. По данным ряда авторов, потенциальными биомаркерами активности СКВ являются ФНО- α , ИЛ-1Ра, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-15 [2, 10]. В нашей работе уровни ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12(p70) и ИЛ-12(p40) также коррелировали со SLEDAI-2K.

Широко обсуждается роль ИЛ-18 в качестве потенциального биомаркера активности СКВ. В настоящее время накоплен ряд данных, подтверждающих его важную роль в патогенезе заболевания [21]. У пациентов с СКВ отмечался более высокий уровень ИЛ-18 в периферическом кровотоке и пораженной коже по сравнению со здоровыми донорами [22]; позитивная корреляция между содержанием ИЛ-18, тяжестью СКВ и риском развития

ВН [23]. Был продемонстрирован более высокий уровень ИЛ-18 у пациентов с IV классом ВН по сравнению с больными, имевшими III и V классы [21–26]. Результаты недавно проведенного метаанализа, включающего 1968 пациентов с СКВ и 1439 здоровых доноров, также показали, что по сравнению со здоровым контролем пациенты с СКВ имели статистически значимо более высокий уровень ИЛ-18, который позитивно коррелировал с активностью заболевания по SLEDAI-2K [27]. В работе R. Mendel и соавт. [28] при оценке уровня ИЛ-18 в сыворотках 184 пациентов с СКВ была выявлена его более высокая концентрация по сравнению со здоровыми донорами, корреляция с активностью заболевания и поражением почек. N. Ruchakorn и соавт. [29] продемонстрировали более значимую корреляцию ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18) со SLEDAI-2K по сравнению со стандартными маркерами, такими как компоненты комплемента и анти-дсДНК. При проведении ROC-анализа было установлено, что ИЛ-18 обладает наилучшими характеристиками для прогнозирования активности заболевания (AUC=0,801; 95%-й доверительный интервал: 0,721–0,882). В нашей работе был также продемонстрирован более высокий уровень ИЛ-18 в сыворотках пациентов с СКВ, его позитивная корреляция со SLEDAI-2K, а также его более высокая концентрация в сыворотках пациентов с высокой активностью заболевания.

Важное значение в патогенезе СКВ играет нарушение в системе ИФН I типа [30]. В нашей работе было выявлено несколько белков, индуцируемых ИФН, концентрация которых была значительно повышена у пациентов с СКВ – IP-10, MCP 1, MCP 3, CXCL-1; уровень IP-10 позитивно коррелировал с титром АНФ, концентрацией анти-дсДНК и анти-Sm. Другими исследователями также обнаружена взаимосвязь увеличения сывороточного уровня хемокинов MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), MIP-3B (CCL19), IP-10 (CXCL10), SIGLEC-1, CXCL1, CXCL16, индуцируемых ИФН, с повышением активности СКВ и гиперпродукцией АНА [2, 31–34].

В патогенезе СКВ и развитии органных повреждений важное значение играет нарушение функции моноцитов/макрофагов [35, 36]. В физиологических условиях моноциты и макрофаги представляют собой важную часть врожденной иммунной системы с множеством иммунологических функций, включая презентацию антигена, фагоцитоз и продукцию цитокинов. Фенотип и функции макрофагов регулируются микроокружением [37–39]. Классически активированные макрофаги, или макрофаги M1, которые поляризуются ИФН- γ или ГМ-КСФ, обладают высокой провоспалительной, противоопухолевой и антимикробной активностью; продуцируют цитокины, такие как ИЛ-6 и ФНО- α . Альтернативно активированные, или макрофаги M2, которые являются иммунорегуляторными и поляризуются ИЛ-4 и М-КСФ, связаны с процессами репарации и противовоспалительной ролью, продуцируют ИЛ-10 [40, 41]. У пациентов с СКВ наблюдается поляризация макрофагов, что сопровождается дисрегуляцией продукции цитокинов [42, 43]. В ряде работ подчеркивается важная роль М-КСФ в оценке активности СКВ и риска развития ВН. R. Wang и соавт. [44] проанализировали уровень 8 цитокинов (ИФН- γ , ГМ-КСФ, ИЛ-6, ФНО- α ; М-КСФ, ИЛ-34, ИЛ-10, растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (uPAR, urokinase plasminogen activator surface receptor)), ассоциированных

с моноцитами/макрофагами в группе из 100 пациентов с СКВ и 44 здоровых доноров. Уровни ИФН- γ , ИЛ-6, ФНО- α , М-КСФ, ИЛ-10, uPAR были повышены у пациентов с активной СКВ по сравнению с донорами и больными с низкой активностью заболевания; уровни ИЛ-6, ИФН- γ и ФНО- α оказались полезны для прогнозирования активности заболевания, а уровень М-КСФ – для прогнозирования активности заболевания и риска развития ВН. Нами были получены сходные данные о важной роли М-КСФ: его концентрация была повышена у пациентов с СКВ, была выше в группах больных с ВН и поражением кожи, положительно коррелировала со SLEDAI-2K, титром АНФ, уровнем анти-дсДНК, анти-Sm и отрицательно – с концентрацией С3 компонента комплемента. Уровень ИФН- γ был также повышен в группе пациентов с высокой активностью заболевания и среди больных с ВН, положительно коррелировал со SLEDAI-2K и уровнем анти-Sm. Интересно, что содержание ГМ-КСФ не было статистически значимо повышено у пациентов с СКВ ни в нашем исследовании, ни в работе R. Wang и соавт. [44]. Необходимо отметить сообщение о смерти пациентов с СКВ при применении ГМ-КСФ и Г-КСФ в терапии лейкопении [45].

Таким образом в сыворотках пациентов с СКВ отмечается более высокий уровень провоспалительных цитокинов хемокинов, колониестимулирующих, стромальных и ангио-

генных факторов, что коррелирует с активностью заболевания и содержанием аутоантител. Следует отметить статистически значимое повышение уровня белков, продукция которых индуцируется ИФН и активностью моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы. В качестве потенциальных маркеров активности можно рассматривать ИФН- γ , ИЛ-12(p40), ИЛ-18, СФРСК- β ; важную роль в развитии ВН и поражения кожи, вероятно, играет М-КСФ. Требуется дальнейшие исследования для улучшения наших представлений о роли показателей цитокинового профиля в патогенезе СКВ.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Сапеччи R, Пукедду I, Пратеси F, Migliorini P. New biomarkers in SLE: From bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):12-18. doi: 10.1093/rheumatology/keaa484
3. Parodis I, Sjöwall C. Immune mechanisms and biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):9965. doi: 10.3390/ijms25189965
4. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: The challenging quest. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(Suppl 1):32-45. doi: 10.1093/rheumatology/kew407
5. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(Suppl 1):55-66. doi: 10.1093/rheumatology/kew427
6. Yap DI, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus – From bench to bedside. *Nephrology*. 2013;(18):243-255. doi: 10.1111/nep.12047
7. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*. 2021;11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928
8. Alduraibi FK, Tsokos G. Lupus nephritis biomarkers: A critical review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):805. doi: 10.3390/ijms25020805
9. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune W, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma, B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2453-2459. doi: 10.1002/art.23678
10. Chun HY, Chung JW, Kim HA, Yun J, Jeon J, Ye Y, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;(27):461-466. doi: 10.1007/s10875-007-9104-0
11. Zhang S, Xu R, Kang L. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: A scoping review. *Immun Inflamm Dis*. 2024:e70022. doi: 10.1002/iid3.70022
12. Lu R, Munroe ME, Guthridge JM, Bean KM, Fife DA, Chen H, et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J Autoimmun*. 2016;(74):182-193. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.001
13. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
14. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
15. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
16. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
17. 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
18. Pacheco Y, Barahona-Correa J, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Rojas M, Rodríguez Y, et al. Cytokine and autoantibody clusters interaction in systemic lupus erythematosus. *J Transl Med*. 2017;15(1):239. doi: 10.1186/s12967-017-1345-y
19. Reynolds JA, McCarthy EM, Haque S, Ngamjanyaporn P, Sergeant JC, Lee E, et al. Cytokine profiling in active and quiescent SLE reveals distinct patient subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):173. doi: 10.1186/s13075-018-1666-0

20. Lindblom J, Beretta L, Borghi MO and PRECISESADS Clinical Consortium, Alarco 'n-Riquelme ME, Parodis I. Serum profiling identifies CCL8, CXCL13, and IL-1RA as markers of active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2023;30:14:1257085. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257085
21. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):195-204. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(2):195-204 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-195-204
22. Mende R, Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Lin E, Chang J, et al. Analysis of serum interleukin (IL)-1beta and IL-18 in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1250. doi: 10.3389/fimmu.2018.01250
23. Umare V, Pradhan V, Nath S, Rajadhyaksha A, Ghosh K, Nadkarni AH. Impact of functional IL-18 polymorphisms on genetic predisposition and diverse clinical manifestations of the disease in Indian SLE patients. *Lupus.* 2019;28:545-554. doi: 10.1177/0961203319834677
24. Jafari-Nakhjavani MR, Abedi-Azar S, Nejati B. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Nephropathol.* 2016;5:28-33. doi: 10.15171/jnp.2016.05
25. Wu CY, Yang HY, Yao TC, Liu SH, Huang JL. Serum IL-18 as biomarker in predicting long-term renal outcome among pediatric-onset systemic lupus erythematosus patients. *Medicine.* (2016);95:e5037. doi: 10.1097/MD.0000000000005037
26. Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Front Med.* 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103
27. Xiang M, Feng Y, Wang Y, Wang J, Zhang Z, Liang J. Correlation between circulating interleukin-18 level and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:4707. doi: 10.1038/s41598-021-84170-4
28. Mende R, Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Lin E, Chang J, et al. Analysis of serum interleukin (IL)-1β and IL-18 in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1250. doi: 10.3389/fimmu.2018.01250
29. Ruchakorn N, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, Kafaksom T, Polpanumas C, Petpisit V. Performance of cytokine models in predicting SLE activity. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:287. doi: 10.1186/s13075-019-2029-1
30. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;55(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
31. Bauer J, Baechler E, Petri M, Batliwalla F, Crawford D, Ortmann W, et al. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med.* 2006;3(12):e491. doi: 10.1186/s13075-019-2029-1
32. Kirou K, Lee C, George S, Louca K, Peterson M, Crow M. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1491-1503. doi: 10.1002/art.21031
33. Puapatanakul P, Chansritrakul S, Susantitaphong P, Ueaphongsukkit T, Eiam-Ong S, Praditpornsilpa K, et al. Interferon-inducible protein 10 and disease activity in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4954. doi: 10.3390/ijms20194954
34. Mirioğlu Ş, Çınar S, Uludağ Ö, Gürel E, Varelci S, Özlük Y. Serum and urine interferon-inducible protein 10, galectin-9, and SIGLEC-1 as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Turk J Med Sci.* 2024;54(2):391-400. doi: 10.55730/1300-0144.5804
35. Liu AC, Yang Y, Li MT, Jia Y, Chen S, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: A multicenter, case-control study in China. *Clin Rheumatol.* 2018;37:93-100. doi: 10.1007/s10067-017-3625-6
36. Ayoub S, Hickey MJ, Morand EF. Mechanisms of disease: Macrophage migration inhibitory factor in SLE, RA and atherosclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:98-105. doi: 10.1038/ncprheum0701
37. Orme J, Mohan C. Macrophage subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Discov Med.* 2012;13:151-158.
38. Burbano C, Villar-Vesga J, Vasquez G, Muñoz-Vahos C, Rojas M, Castaño D. Proinflammatory differentiation of macrophages through microparticles that form immune complexes leads to T- and B-cell activation in systemic autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2058. doi: 10.3389/fimmu.2019.02058
39. Horuluoglu B, Bayik D, Kayraklioglu N, Goguet E, Kaplan MJ, Klinman DM. PAM3 supports the generation of M2-like macrophages from lupus patient monocytes and improves disease outcome in murine lupus. *J Autoimmun.* 2019;99:24-32. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.004
40. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili S, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233:6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429
41. Jaguin M, Houlbert N, Fardel O, Lecureur V. Polarization profiles of human M-CSF-generated macrophages and comparison of M1-markers in classically activated macrophages from GM-CSF and M-CSF origin. *Cell Immunol.* 2013;281:51-61. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.01.010
42. Li F, Yang Y, Zhu X, Huang L, Xu J. Macrophage polarization modulates development of systemic lupus erythematosus. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37:1279-1288. doi: 10.1159/000430251
43. Wen S, He F, Zhu X, Yuan S, Liu H, Sun L. IFN-gamma, CXCL16, uPAR: Potential biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:36-43.
44. Wang R, Zhao H, Liu Y, Li Y, Cai J. Macrophage colony-stimulating factor could evaluate both disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):2098-2107. doi: 10.21037/apm-20-2607
45. Ragsdale ME, Hall Zimmerman LG. Use of colony-stimulating factors in patients with systemic lupus erythematosus. *J Pharm Pract.* 2023;36(3):719-724. doi: 10.1177/08971900211053268

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
Диатропов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>
Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>
Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Легочная артериальная гипертензия у пациентов с системной красной волчанкой – редкое проявление редкой болезни

А.В. Волков, Н.Н. Юдкина, Ю.О. Корсакова, И.А. Андрианова, Е.А. Асеева

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, sandyvlk@yahoo.com
Contacts: Alexander Volkov, sandyvlk@yahoo.com

Поступила 21.05.2025
Принята 17.06.2025

Цель исследования – определить частоту, оценить выживаемость и охарактеризовать клиническую картину системной красной волчанки (СКВ) при ассоциации ее с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материал и методы. По результатам эхокардиографического скрининга после верификации диагноза с помощью чрезвенной катетеризации сердца выявлено 8 больных СКВ с ЛАГ. В группу сравнения включены две когорты больных СКВ, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: первая – историческая, с большой длительностью наблюдения ($n=154$), вторая – современная, с небольшой длительностью заболевания ($n=400$). Анализируемые группы пациентов обследованы по единой схеме, оценивались различия признаков и выживаемость. Внутригоспитальная частота ЛАГ при СКВ оценивалась по статистическим данным за период с 2008 по 2017 г.

Результаты. Несмотря на небольшое количество пациентов в основной группе, были выявлены признаки, связанные с наличием ЛАГ: преимущественно хроническое течение СКВ с длительным периодом (6–11 лет) течения заболевания до первых клинических признаков ЛАГ; наличие синдрома Рейно без капилляроскопических изменений, аутоантител к Ro- и Smith-антигенам. Выживаемость больных СКВ с ЛАГ и длительно наблюдавшихся пациентов с СКВ не различалась. Внутригоспитальная распространенность СКВ с ЛАГ по данным эхокардиографического скрининга составила 0,29%.

Заключение. ЛАГ – редкое проявление СКВ, ассоциирующееся с особенностями течения и клинической картины, при использовании ЛАГ-специфической терапии не оказывающее существенного влияния на выживаемость.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системная красная волчанка, редкие заболевания, чрезвенная катетеризация сердца, выживаемость

Для цитирования: Волков АВ, Юдкина НН, Корсакова ЮО, Андрианова ИА, Асеева ЕА. Легочная артериальная гипертензия у пациентов с системной красной волчанкой – редкое проявление редкой болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):365–373.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IS A RARE MANIFESTATION OF A RARE DISEASE

Alexander V. Volkov, Natalia N. Yudkina, Yulia O. Korsakova, Irina A. Andrianova, Elena A. Aseeva

The aim of the study was to determine the frequency, assess survival, and characterize the clinical features of systemic lupus erythematosus (SLE) in association with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Material and methods. According to the results of echocardiographic screening, 8 patients with PAH-SLE were identified after verification of the diagnosis on a right heart catheterization. Two cohorts of patients with SLE observed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology were taken as a comparison group: the first is historical, with a long follow-up period ($n=154$), the second is modern, with a short duration of the disease ($n=400$). The analyzed patient groups were examined according to a single scheme, differences in signs and survival were assessed. The intrahospital frequency of PAH in SLE was estimated based on statistical data for the period from 2008 to 2017. **Results.** Despite the small number of patients in the main group, signs associated with the presence of PAH were identified: predominantly chronic course of SLE, with a long period (6–11 years) the course of the disease before the first clinical signs of PAH, the presence of Raynaud's syndrome without capillaroscopic changes, Ro- and Smith-autoantibodies. The survival rate of patients with PAH-SLE and the long-term observed SLE cohort did not differ. The in-hospital prevalence of SLE with echocardiographic screening was 0.29%.

Conclusion. PAH is a rare manifestation of SLE associated with the features of the course and clinical picture, which does not significantly affect survival when using PAH-specific therapy.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic lupus erythematosus, rare diseases, right heart catheterization, survival

For citation: Volkov AV, Yudkina NN, Korsakova YuO, Andrianova IA, Aseeva EA. Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus is a rare manifestation of a rare disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):365–373 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-365-373

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), является второй по частоте формой ЛАГ после идиопатического/наследствен-

ного варианта [1]. В американском регистре REVEAL больные ИВРЗ с ЛАГ составляют примерно 34%, основная доля таких пациентов приходится на системную склеродермию (ССД) – 21%, а системная красная волчанка

(СКВ) занимает второе по частоте место – 5,8% [2]. Аналогичные результаты получены и в Европейском регистре COMPERA, где больные СКВ с ЛАГ составляют 5,6% от всей группы ИВРЗ с ЛАГ [3].

СКВ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [4, 5]. СКВ до настоящего времени остается одним из самых сложных заболеваний; многогранность клинической картины, многоликость и непредсказуемость течения хорошо известны ревматологам и терапевтам [6].

ЛАГ является редким проявлением СКВ, распространенность которого существенно различается в зависимости от пола, возраста, региона, года публикации, исследуемой группы больных, профиля исследовательского центра и метода диагностики [7]. В европейской популяции частота СКВ с ЛАГ составляет менее 4%, когда диагностика основана на золотом стандарте, а именно на чрезвенной катетеризации сердца (ЧВКС) [8, 9]. В то же время в программах скрининга ЛАГ на основе эхокардиографии в рамках одномоментного анализа, проведенного в двух когортах среди 152 и 245 пациентов с СКВ, не было обнаружено ни одного нового случая СКВ с ЛАГ [10, 11].

Повышенное давление в сосудах малого круга кровообращения у пациентов с СКВ может быть обусловлено множеством механизмов, таких как, например, гипоксия вследствие интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), легочная венозная гипертензия как результат поражения левых отделов сердца, тромбоэмболия легочной артерии как проявление антифосфолипидного синдрома и тяжелая форма легочной веноокклюзионной болезни неизвестной этиологии. Выживаемость больных СКВ с ЛАГ остается умеренно сниженной, как и при всех ИВРЗ. По данным регистра REVEAL, однолетняя выживаемость составила 94% [2], в Европейском регистре COMPERA 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно 97%, 77% и 61% [3].

Некоторые клинические проявления СКВ и иммунологические нарушения были идентифицированы как предикторы ЛАГ в наблюдательных когортных исследованиях. Феномен Рейно, активное заболевание почек, кожные васкулитные проявления, позитивность по антителам к U1-рибонуклеопротеину и антифосфолипидным антителам, как считает ряд авторов, ассоциированы с развитием ЛАГ [12–14]. Разработка скринингового и прогностического алгоритма имеет решающее значение для выявления пациентов, которым следует пройти клинический и инструментальный скрининг на ЛАГ (аналогично алгоритму ОБНАРУЖЕНИЕ для ССД), а также для оптимизированного мониторинга и стратификации заболевания. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют стандартизированные диагностические и терапевтические протоколы, что делает это редкое проявление настоящей проблемой для врача-ревматолога.

В 2017 г. была создана ERN ReCONNET (European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases) – Европейская справочная сеть о заболеваниях соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата, разработанная с целью улучшения ведения пациентов с редкими заболеваниями соединительной ткани, в том числе с СКВ [15]. Существующие

клинические рекомендации сосредоточены преимущественно на общих проявлениях и наиболее часто встречающихся вариантах поражения органов и тканей. В настоящее время для СКВ классифицировано по крайней мере 24 редких проявления заболевания, в число которых входит и ЛАГ [16].

Наша работа следует девизу ERN ReCONNET «rare inside rare» («редкие среди редких»), обозначающему уникальные ревматологические состояния, поскольку одной из конкретных задач ERN является распространение знаний и стимулирование исследований редких заболеваний и их редких проявлений, которые могут быть упущены из виду и оказать негативное влияние на исходы и прогноз. Несмотря на малое количество таких наблюдений, это побудило нас изучить и представить «ревматологические» аспекты больных СКВ с ЛАГ, подтвержденной ЧВКС, наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а также сравнить их с больными СКВ без ЛАГ.

Цель данного исследования – определить частоту, оценить выживаемость и охарактеризовать клиническую картину системной красной волчанки при ее ассоциации с легочной артериальной гипертензией.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, госпитализированные в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009–2018 гг., с подтвержденным диагнозом СКВ, а также с наличием результатов ЧВКС, верифицирующих ЛАГ, согласно текущим рекомендациям [17, 18].

Скрининг на легочную гипертензию (ЛГ) проводился всем пациентам с СКВ, поступавшим в данный временной период (в том числе повторно), в добавление к обязательному эхокардиографическому обследованию, назначаемому для выявления перикардита и поражения клапанов. При определении риска ЛГ учитывались скорость трикуспидальной регургитации и наличие косвенных признаков ЛГ. Больные с подозрением на ЛГ направлялись на ЧВКС; также проводилась дифференциальная диагностика ЛАГ с целью исключения принадлежности ЛГ к группам 2, 3 и 4: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, в том числе с контрастированием и определением коронарной кальцификации, перфузионная сцинтиграфия легких, дуплексное сканирование артерий и вен для оценки выраженности атеросклероза и наличия тромбов, коагулограмма, определение антифосфолипидных антител.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие достоверного диагноза СКВ по обновленным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г.
3. Верификация диагноза ЛАГ при ЧВКС: среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в состоянии покоя; давление заклинивания легочной артерии (PAWP, pulmonary artery wedge pressure) ≤ 15 мм рт. ст.; легочное сосудистое сопротивление > 240 дин. с. см^{-5} (3 единицы Вуда).
4. Подписанное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Пациенты с перекрестными формами ИВРЗ.
2. Наличие ИЗЛ, подтвержденное КТ органов грудной клетки.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов с системной красной волчанкой

Признаки	СКВ с ЛАГ (n=8)	СКВ, 2003 г. (n=154)	СКВ, 2023 г. (n=400)
Годы наблюдения	2008–2019	1982–2001	2013–2020
Возраст на момент включения в исследование (лет), M±σ	32,8±7,0	41,1±13,1	34,2±11,5
Пол (жен.), n (%)	8 (100)	142 (92)	363 (91)
Возраст на момент начала СКВ (лет), M±σ	22,1±8,5	25,7±10,5	25,8±11,0
Возраст на момент установления диагноза ЛАГ (лет), M±σ	32,6±7,1	–	–
Длительность СКВ до момента установления ЛАГ (мес.), M±σ	130±52	–	–
Длительность СКВ до первых симптомов ЛАГ (мес.), M±σ	108±58	–	–
Длительность СКВ от первых симптомов до окончания исследования (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [15; 24]*	15,2±10,7	6 [3; 12]

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; * – p<0,05

3. Наличие признаков поражения левого желудочка, связанное как с СКВ (миокардит, панкардит), так и с сердечно-сосудистой коморбидностью.

4. Наличие вено-окклюзионной болезни легких.

5. Наличие любых признаков антифосфолипидного синдрома (серологических и клинических), а также анамнестических данных о тромбозоболических осложнениях.

По результатам скрининга в исследуемую группу вошли 8 больных СКВ с ЛАГ женского пола, соответствующих критериям включения и исключения. В процессе набора пациентов выявлялись и другие варианты ЛГ: левожелудочковая, ассоциированная с поражением легких и хроническая тромбозоболическая ЛГ, – но, согласно цели исследования, они включены не были (рис. 1).

Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ оценивалась на момент поступления в клинику с помощью индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000). Оценка необратимых повреждений органов проводилась при помощи индекса повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR. Уровень антинуклеарного фактора (АНФ) определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реа-

гентов (IMMCO Diagnostics, США). Специфические аутоантитела к отдельным ядерным антигенам, включая антитела к двуспиральной ДНК, антитела к Smith- (Sm-), Ro/SSA-, La/SSB-антигенам, антифосфолипидные антитела, IgG/IgM антитела к кардиолипину, IgG/IgM антитела к β2-гликопротеину I класса, определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия); определяли содержание C3- и C4-компонентов комплемента методом иммунонефелометрического анализа.

Для выявления признаков, ассоциированных с ЛАГ, в группу сравнения включены две непересекающиеся когорты пациентов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Первая – «историческая», наблюдавшаяся с 1982 по 2001 г. и обследованная в период с 1997 по 2001 г., с длительным периодом наблюдения. Пациенты соответствовали диагностическим критериям ACR 1982 г. [19], в когорту были включены пациенты (154 человека), дожившие до момента начала исследования (1997 г.); умершие в предшествующий период не учитывались. Вторая – современная, отобранная в период с 2013 по 2020 г., с небольшим сроком наблюдения; диагноз был верифицирован согласно классификационным критериям SLICC 2012 г. [20]. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Оценка внутриспитальной частоты ЛАГ при СКВ проводилась по ежегодным статистическим отчетам ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с кодами диагноза М.32.1 и М32.8. за период с 2008 по 2017 г. (10 лет).

Статистические методы

Результаты представлены как медиана с межквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также как средняя со стандартным отклонением (M±σ). Групповые различия сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни и в таблицах сопряженности с поправкой на малые выборки. Выживаемость оценивалась по методу Каплана – Майера. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Исследование одобрено на заседании Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 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

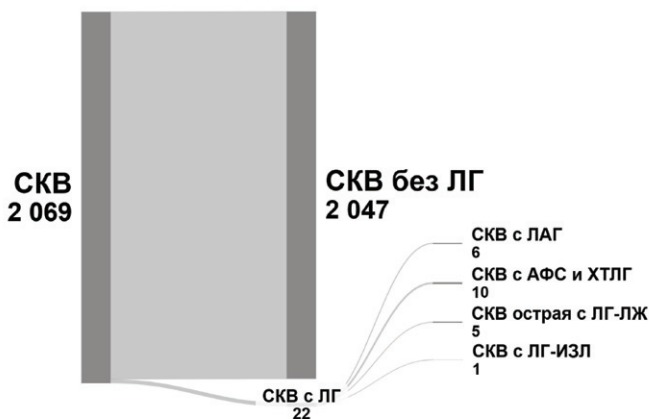


Рис. 1. Распределение пациентов по результатам скрининга и дифференциальной диагностики (Sankey – диаграмма). (СКВ – системная красная волчанка; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; АФС – антифосфолипидный синдром; ХТЛГ – хроническая тромбозоболическая легочная гипертензия; ЛГ-ЛЖ – легочная гипертензия, обусловленная поражением левых отделов сердца

инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (2015–2019 гг.).

Результаты

Медиана возраста больных СКВ с ЛАГ на момент включения в исследование (установление диагноза ЛАГ при ЧВКС) составила 30,5 [28,5; 34,5] лет, все пациенты были женского пола. У троих заболевание началось до 20 лет, у остальных – в период от 21 до 38 лет. Медиана длительности наблюдения с момента первых симптомов СКВ составила более 18 лет (от 13 до 27 лет).

Дебют заболевания у большей части больных (75%) носил хронический характер (чаще всего с артрита/артралгий) с постепенным присоединением конституциональных нарушений (лихорадка, потеря веса), кожных изменений, распространенного поражения суставов с постепенным присоединением изменений со стороны внутренних органов (табл. 2). У 2 пациенток было подострое

по началу течение с полисиндромной клинической картиной. Поражение кожи в дебюте заболевания имело место в 2 случаях. Иммунологические нарушения выявлялись у всех на начальных этапах болезни. Диагноз СКВ у пациентов с подострым течением был установлен в течение первых месяцев заболевания, с хроническим – от полугода до нескольких лет. ЛАГ не была диагностирована в дебюте заболевания ни в одном случае. Медиана длительности СКВ до момента верификации ЛАГ составила 110 [76; 134] месяцев.

Самыми частыми проявлениями у больных СКВ с ЛАГ были лихорадка, поражение кожи и артрит (табл. 2). У половины пациентов лихорадка была одним из первых проявлений заболевания. Поражение кожи у большей части пациентов (75%) выявлялось в острой фазе заболевания по типу высыпаний на скуловых областях, фотосенсибилизации и макулопапулезной сыпи. Хроническое поражение кожи в виде дискоидных очагов определялось у 3 пациентов, у 1 пациентки носило распространенный характер с торпидностью к проводимой терапии. У этой же

Таблица 2. Характеристика проявлений системной красной волчанки за весь период болезни

Признаки	СКВ с ЛАГ (n=8)	СКВ (n=154)	СКВ (n=400)
Характер течения СКВ по началу заболевания (по В.А. Насоновой)			
– острое	0	19 (12)	105 (26)
– подострое	2 (25)	60 (39)	106 (26)
– хроническое	6 (75)	75 (49)	189 (48)
Лихорадка, n (%)	6 (75)	26 (16,9)	52 (13)
Острое, активное поражение кожи	6 (75)	109 (70,8)	244 (61)
Хроническое поражение кожи	3 (38)	76 (49,4)	107 (48)
Нерубцовая алопеция	1 (13)	22 (14,3)	50 (13)
Язвы слизистых оболочек	4 (50)	50 (32,5)	132 (33)
Артрит	7 (88)	100 (69)	352 (88)
Серозит	4 (50)	83 (53,9)	155 (39)
Поражение почек	5 (63)	83 (59)	192 (48)
Нейропсихические нарушения	1 (13)	22 (14,3)	52 (15)
Гемолитическая анемия	2 (25)	30 (20,4)	40 (10)
Лейкопения	4 (50)	44 (30)	157 (39)
Тромбоцитопения	5 (63)	43 (27,9)	114 (28)
Антиядерные антитела	8 (100)	–	400 (100)
Антитела к ДНК	6 (75)	–	400 (100)
Антитела к Smith	4 (50)*	–	37 (9)
Антитела к кардиолипину	0 (0)	–	36 (24)
Низкий уровень комплемента	5 (63)	–	168 (42)
Антитела к Ro	4 (50)*	–	54 (14)
Антитела к La	3 (38)	–	26 (7)
РФ	1 (13)	–	19 (5)
АФС	0	4 (2,6)	48 (12)
СШ	2 (25)	–	44 (11)
Синдром Рейно	4 (50)*	32 (20,8)	64 (16)
SLEDAI-2K, M±σ	9,6±6,5	9,1±9,0	9,4±8,1
ИП (SLICC), M±σ	3,0±2,1*	2,5±2,2	1,6±1,2
ИП (SLICC)≥1	8 (100)*	–	223 (56)
Беременности в процессе наблюдения	1 (13)	–	38 (11)

Примечание: данные представлены как n (%), если не указано иначе; СКВ – системная красная волчанка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; РФ – ревматоидный фактор; АФС – антифосфолипидный синдром; СШ – синдром Шегрена; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; * – p<0,05

пациентки имела место нерубцовая алопеция. Язвы слизистых были отмечены в анамнезе в первые годы заболевания у половины пациентов и на момент включения в исследование не рецидивировали.

Поражение суставов в виде нестойкого артрита мелких суставов кистей в первые годы болезни имелось у 88% пациентов (табл. 2), в одном случае оно имело затяжной характер (более 10 лет) и определялось на момент включения в исследование, однако при этом отсутствовали эрозивные изменения и не определялся ревматоидный фактор.

Поражение серозных оболочек обнаружено у 50% пациентов, преимущественно в виде плеврита, в одном случае — асептического перитонита; трактовать причину выпота в перикарде не представлялось возможным.

Волчаночный гломерулонефрит в течение первых лет заболевания диагностирован у одной пациентки, у остальных он развивался в периоды обострений. У 4 больных гломерулонефрит проявлялся мочевым, у 1 пациентки — нефротическим синдромом, во всех случаях — без нарушения азотвыделительной функции почек. У 2 пациенток, в том числе у больной с нефротическим синдромом, гломерулонефрит носил рецидивирующий характер, у остальных на момент включения в исследование был в ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии. Нейропсихические нарушения имелись у 1 пациентки — они развились на фоне ремиссии и поддерживающей терапии в виде психоза и когнитивных расстройств.

Гематологические нарушения имелись у всех пациентов (табл. 2) в виде лейкопении (у 50%) и тромбоцитопении (у 64%). У 2 (25%) пациентов имела место Кумбс-позитивная анемия.

Поражение легких, миокарда и клапанов сердца у представляемых пациентов отсутствовало в соответствии с критериями включения/исключения.

Иммунологические нарушения отмечены у всех включенных в исследование пациентов (табл. 2), АНФ выявлялся в 100% случаев. Чаще всего выявлялись антитела к ДНК, реже — к Sm- и Ro-антигенам, антитела к La-ан-

тигену обнаруживались в 38% случаев. Низкое содержание комплемента (С3- и С4-компоненты) определялось у 5 пациентов. Антифосфолипидные антитела в изучаемой группе пациентов не выявлялись — это определено критериями исключения.

Помимо вышеперечисленных классических признаков, у половины пациентов с СКВ выявлялись синдром Рейно (без изменений капилляроскопической картины) и у двух — синдром Шегрена.

У большинства пациентов имела место умеренная активность заболевания по SLEDAI-2K.

В процессе наблюдения у 1 пациентки имела место беременность, закончившаяся в срок кесаревым сечением, у троих отмечались беременности после установления диагноза СКВ, но до появления симптомов ЛАГ.

При сопоставлении анализируемых когорт максимальная длительность заболевания отмечена в группе СКВ с ЛАГ, незначительные различия имелись с группой СКВ, обследованных в 1997–2001 гг. и существенные — с современной когортой (табл. 1).

Обращает внимание, что единственным клиническим проявлением, ассоциированным с ЛАГ, по нашим данным, явился синдром Рейно без изменений при капилляроскопии. Из иммунологических маркеров более характерными для СКВ с ЛАГ были антитела к Sm- и Ro-антигенам. Вызывает интерес отсутствие различий по активности заболевания, несмотря на разную длительность его течения.

При оценке терапии анализировались, что логично, данные современных когорт: продолжительность приема ГК была статистически значимо больше в изучаемой группе, других различий обнаружено не было (табл. 3).

В исследуемой группе закономерен более высокий ИП, а также количество пациентов с хотя бы одним необратимым повреждением органов, учитывая, что ЛГ является одним из его вариантов. Другими наиболее частыми компонентами ИП были катаракта, поражение костно-мышечной системы, а также ранняя аменорея (табл. 4).

Таблица 3. Терапия системной красной волчанки, применяемая в реальной клинической практике

Признаки	СКВ с ЛАГ (n=8)	СКВ (n=154)	СКВ (n=400)
Длительность терапии ГК (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	202 [135; 242]*	–	48 [18; 106]
Длительность терапии ГК до развития ЛАГ (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	83 [57; 132]	–	–
Максимальная доза ГК до развития ЛАГ (мг), Me [25-й; 75-й перцентили]	40 [28; 60]	–	–
Среднесуточная доза ГК на момент диагностики ЛАГ (мг), Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 10]	–	–
ЦФ, n (%)	6 (75)	106 (68,8)	92 (23)
Кумулятивная доза ЦФ, мг	16900±14100*	–	7720±5856
АЗА, n (%)	2 (25)	36 (23,4)	52 (13)
ММФ, n (%)	4 (50)	–	72 (18)
МТ, n (%)	1 (15)	–	56 (14)
Гидроксихлорохин, n (%)	8 (100)	91 (59,1)	268 (67)
Ритуксимаб, n (%)	3 (38)	–	136 (34)
Белимуаб, n (%)	0	–	24 (6)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ГК – глюкокортикоиды; ЦФ – циклофосфан; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил; МТ – метотрексат; * – $p < 0,05$

Таблица 4. Сравнительная характеристика необратимых повреждений органов в исследуемых группах пациентов с системной красной волчанкой, n (%)

Система органов	СКВ с ЛАГ (n=8)	СКВ (n=154)	СКВ (n=400)
Орган зрения			
– катаракта	5 (63)	36 (23)	109 (27)
– изменения сетчатки	1 (13)	18 (12)	35 (9)
Нервная система			
– когнитивные нарушения	1 (13)	35 (23)	20 (5)
– судороги	0	4 (3)	8 (2)
– инсульты	0	1 (0,5)	12 (3)
– полинейропатия	1 (13)	19 (12)	6 (2)
Почки			
– клубочковая фильтрация <50 мл/мин или	0	4 (3)	11 (2)
– конечная стадия почечного заболевания	0	1 (0,5)	1 (0,2)
Легкие			
– легочная гипертензия	8 (100)	7 (4,5)	9 (2)
– легочный фиброз	0	6 (4)	14 (4)
– плевральный фиброз (рентгенологически)	0	8 (5)	5 (1)
Сердечно-сосудистая система			
– стенокардия	0	7 (5)	15 (4)
– инфаркт миокарда	0	4 (3)	6 (2)
– кардиомиопатия	0	9 (6)	10 (3)
– поражение клапанов сердца	0	25 (16)	36 (9)
Периферические сосуды			
– венозные тромбозы	1 (13)	5 (3)	48 (12)
Костно-мышечная система			
– мышечная атрофия или слабость	0	39 (25)	0
– артропатия Жаку	0	13 (8)	36 (9)
– осложненный остеопороз	2 (25)	11 (7)	23 (6)
– аваскулярный некроз	2 (25)	26 (17)	37 (9)
Кожа			
– рубцовая хроническая алопеция	1 (13)	5 (3)	2 (0,5)
– обширное рубцевание или	0	5 (3)	2 (0,5)
– изъязвление кожи	0	4 (3)	0
Сахарный диабет	0	4 (3)	16 (4)
Онкологические заболевания	0	2 (1)	7 (2)
Ранняя аменорея	2 (25)	9 (6)	16 (4)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

Медиана наблюдения с момента постановки диагноза ЛАГ составила 93 [75; 112] месяца. Было проведено сравнение выживаемости больных СКВ с ЛАГ и «исторической» когорты пациентов с учетом большой длительности наблюдения обеих (рис. 2). В группе СКВ с ЛАГ 1- и 7-летняя выживаемость составила 100% и 83%, в исторической когорте – 99,4% и 99,4% соответственно. Различий между группами обнаружено не было.

Для оценки внутригоспитальной частоты ЛАГ при СКВ проанализированы ежегодные статистические отчеты ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, оценивались выписанные пациенты с кодами диагноза М.32.1 и М32.8 за период с 2008 по 2017 г. (10 лет). По данным кодам диагноза было выписано 2068 больных без учета повторных госпитализаций.

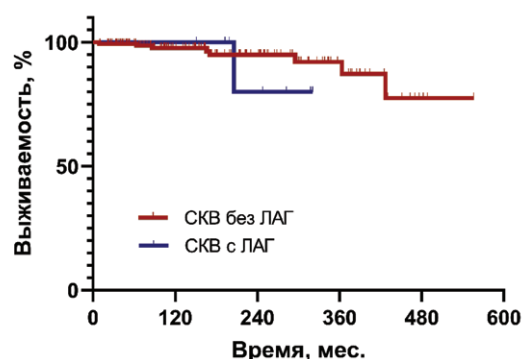


Рис. 2. Выживаемость больных системной красной волчанкой (СКВ) с и без легочной артериальной гипертензии (ЛАГ)

Таблица 4. Частота легочной артериальной гипертензии среди пациентов с системной красной волчанкой, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2008 по 2017 г.

Параметры	Значения
Всего госпитализировано, <i>n</i>	2068
Пациенты с ЛАГ, <i>n</i> (%)	6 (0,29)
Пациенты, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой до развития ЛАГ, <i>n</i> (%)	5 (0,24)

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

С подтвержденной при ЧВКС ЛАГ за это время выписано шестеро пациентов. Таким образом, внутриспитальная частота ЛАГ при СКВ составляет 0,29% (табл. 4).

В большинстве случаев ЛАГ развилась в период наблюдения пациентов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Обсуждение

Это первое российское исследование с проведенным сравнительным анализом собственной группы больных СКВ с ЛАГ и двух непересекающихся когорт с СКВ, наблюдаемых в разные годы – исторической и современной. Историческая когорта привлекла внимание в связи с наличием большого периода наблюдения, а в нашей группе были только пациенты с длительным течением болезни, поскольку в современной российской периодике отсутствуют сообщения об исследованиях пациентов с длительно текущей СКВ и, что самое главное, с подробным описанием признаков СКВ, соответствующим нашим запросам. Другая причина – это доступность первичных данных, поскольку работа выполнялась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и имелась возможность получить дополнительные, неопубликованные сведения.

В настоящее исследование включено 8 больных СКВ с ЛАГ, однако необходимость анализа и представления полученных данных обусловлена увеличивающимся количеством публикаций по этой теме [12, 21–24] и инициативой ERN ReCONNET [15, 16], что, конечно же, может быть взаимосвязано. В большинстве публикуемых работ целевая группа такая же небольшая (от 7 до 51 больного), несмотря на ее выделение в национальных регистрах или в многоцентровых исследованиях [12, 24].

ЛАГ – это редкое проявление СКВ; при анализе опубликованных результатов исследований создается впечатление о еще более редкой ее распространенности, поскольку очевидно отсутствие разделения в большинстве из них различных по этиологии вариантов ЛГ при СКВ – в первую очередь хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, связанной с антифосфолипидным синдромом и являющейся прогностически неблагоприятным проявлением. Создается впечатление, что снижение выживаемости в большинстве подобных групп связано в первую очередь с этим фенотипом ЛГ, имеющим патогенетические отличия [25].

Второй вариант, поддерживающий мнимый «иммуновоспалительный» характер «ЛАГ» при СКВ, – это левожелудочковая ЛГ, развивающаяся у пациентов с острым вариантом заболевания, при котором чаще всего имеет место сочетание воспалительного поражения эндо- и перикарда (так называемого «кардита») и волча-

ночного гломерулонефрита с почечной недостаточностью или без нее [26]. При своевременном назначении иммуносупрессивных препаратов возможна модификация течения заболевания вплоть до обратного развития ЛГ (нормализации давления в легочной артерии) [27], однако прогноз у таких пациентов чаще всего неблагоприятный. Такой вариант ЛГ, кстати, может быть расценен как «ЛАГ в дебюте СКВ» или «ЛАГ, отвечающая на иммуносупрессивную терапию».

Комбинация этих трех вариантов, на наш взгляд, создает разнородную клиническую картину, отражается на иммунологических особенностях, частоте ЛАГ при СКВ и оказывает существенное влияние на выживаемость. В нашем исследовании пациенты с поражением сердца, легких и с признаками антифосфолипидного синдрома исключались из обработки данных, что уменьшило группу СКВ с ЛГ приблизительно в 2,5 раза.

Сравнительная оценка выживаемости была проведена на когорте пациентов с большой длительностью наблюдения, из которой исключались случаи летальных исходов на ранних этапах заболевания. Это позволило избежать смещения выборки, обусловленного искусственным объединением пациентов с ЛАГ и почти одинаково большой длительностью течения до развития первых симптомов ЛАГ – от 76 до 134 месяцев. Нужно отметить, что в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания и рак (как и в популяции) являются основными причинами смерти больных СКВ, что обусловлено существенными результатами применения высокоэффективной лекарственной терапии [28].

Привлечение современной когорты, в которой подробно представлены клинические, лабораторные данные, уточнены поражения висцеральных органов и достаточное количество наблюдений ($n=400$), позволило провести сопоставление клинических данных и выделить особенности проявлений СКВ, ассоциированной с ЛАГ. Два выделенных фактора – синдром Рейно и антитела к Ro – соотносятся с результатами других исследований [12, 21–24]. Антитела к Sm, возможно, связаны с большой частотой гломерулонефрита в группе ССД с ЛАГ, тем не менее, на это стоит обратить внимание, поскольку этот маркер высокоспецифичен для СКВ.

В вопросе внутриспитальной частоты ЛАГ мы не претендовали на попытку провести эпидемиологическое исследование – этот вопрос в большей степени имел локальное и прикладное значение. Широко известна низкая встречаемость ЛАГ при СКВ; это позволило в современных клинических рекомендациях сделать заключение о том, что «ЛГ, и особенно ЛАГ, не являются серьезной клинической проблемой у пациентов с СКВ, скрининговые эхокардиограммы у пациентов с бессимптомной волчанкой без клинического подозрения на ЛГ не рекомендуются». Учитывая низкую распространенность, Европейское общество кардиологов и Европейское респираторное общество не рекомендуют систематический скрининг на ЛАГ у пациентов с СКВ [29]. Полученная нами частота в 3 промилле, как уже представлялось выше, также обусловлена сужением анализируемой группы с исключением других вариантов ЛГ. А отсутствие рекомендации по скринингу и кажущаяся его бесполезность нивелируются обязательной ежегодной эхокардиографией для исключения перикардита и клапанной патологии [30].

Инициативой ERN ReCONNET ЛАГ и миокардит были представлены как очень редкие проявления при СКВ; тем не менее, они все еще связаны с потенциально летальным исходом без своевременно назначенной специфической лекарственной терапии [16]. Таким образом, раннее распознавание и лечение ЛАГ имеют решающее значение.

Первым шагом к лучшему лечению этих редких состояний является точное знание их частоты и клинической картины, что привело к созданию ERN ReCONNET проекта под названием «редкое внутри редкого», направленного на продвижение исследований и распространение знаний о редких и сложных заболеваниях соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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, Martynuk 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
2. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: Identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383-1394. doi: 10.1378/chest.10-0260
3. 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
4. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
5. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
6. Norman RA. The history of lupus erythematosus and discoid lupus: From Hippocrates to the present. *Lupus Open Access*. 2016;1(1):102. doi: 10.35248/2684-1630.16.1.102
7. Lv TT, Wang P, Guan SY, Li HM, Li XM, Wang B, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2018;187(3):723-730. doi: 10.1007/s11845-017-1727-4
8. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: A systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1519-1531.
9. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:338-342.
10. Pérez-Peñate GM, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G, León-Marro F, García-Quintana A, Ortega-Trujillo JR, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: Prevalence and predictors. *J Rheumatol*. 2016;43(2):323-329. doi: 10.3899/jrheum.150451
11. Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I, Egurbide MV, Aguirre C. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):410-415. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.010
12. Marasco E, Düsing C, Keymel S, Bortoluzzi A, Bracaglia C, Canuet M, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: Identification of risk factors and haemodynamics characteristics in a multicentre retrospective cohort. *Lupus Sci Med*. 2025;12(1):e001471. doi: 10.1136/lupus-2024-001471
13. Lian F, Chen D, Wang Y, Ye Y, Wang X, Zhan Z, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1727-1731. doi: 10.1007/s00296-011-1880-4
14. Kasparian A, Floros A, Gialafos E, Kanakis M, Tassiopoulos S, Kafasi N, et al. Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(7):505-508. doi: 10.1177/0961203307080629
15. Tani C, Elefante E, Arnaud L, Barreira SC, Bulina I, Cavagna L, et al. Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: A review on frequency and clinical presentation. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(Suppl 134(5)):93-102. doi: 10.55563/clinexprheumatol/jrz47c
16. Arnaud L, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Bernatsky S, Dall'Era M, Adelowo O, et al.; European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal, Diseases; Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics group; European Lupus Society rare systemic lupus erythematosus taskforce member panel. ERN ReCONNET-SLICC-SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(7):e505-e518. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00063-3
17. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Арутюнов ГП, Волков АВ, Мартынюк ТВ, Наконечников СН, и др. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(6 S2):1-20. [Chazova IE, Avdeev SN, Arutyunov GP, Volkov AV, Martynuk TV, Nakonechnikov SN, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(6 S2):1-20 (In Russ.)].
18. 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, Martynuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(9):4-23 (In Russ.)].
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
20. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-1277. doi: 10.1002/art.1780251101
21. Asif S, Rasheed A, Mahmud TE, Asghar A. Frequency and predictors of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):86-89. doi: 10.12669/pjms.35.1.405
22. Atsumi T, Bae SC, Gu H, Huang WN, Li M, Nikpour M, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic

Мы надеемся, что наши результаты внесут свою лепту в это общее благородное дело, направленное на предотвращение прогрессирования и улучшение прогноза СКВ в целом.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

- lupus erythematosus: A systematic review and expert consensus. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5(12):663-676. doi: 10.1002/acr2.11611
23. Liu Y, Cheng Z, Zha B, Chen X, Gong Z, Ji L, et al. Risk factors of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus.* 2023;32(11):1310-1319. doi: 10.1177/09612033231202398
 24. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al.; French Collaborators Recruiting Members(*). Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: Results from the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest.* 2018;153(1):143-151. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.014
 25. Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada V, Rúa-Figueroa I, Alonso F, Galindo-Izquierdo M, Ovalles J, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. *Lupus.* 2020;29(12):1556-1565. doi: 10.1177/0961203320950477
 26. Chi E, Chandrasekara S, Keating DT. Severe pulmonary arterial hypertension and cardiogenic shock in acute systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2025;18(1):e262651. doi: 10.1136/bcr-2024-262651
 27. Luppino-Assad AP, Alves Junior JL, Figueiredo Neves Yuki E, Seguro LPC, Pasoto SG, Fernandes CJDS, et al. Reversibility of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus after induction immunosuppressive therapy: An inflammatory manifestation? *Lupus.* 2025;34(1):18-27. doi: 10.1177/09612033241301183
 28. Zen M, Salmaso 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
 29. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237
 30. Авдеев СН, Барбараш ОЛ, Валиева ЗС, Волков АВ, Веселова ТН, Галявич АС, и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6161. [Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS, et al. 2024 clinical practice guidelines for pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6161 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161

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

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

Корсакова Ю.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

Андреанова И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0291-524X>

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

Мочевая кислота и состояние костной и мышечной ткани у больных ревматоидным артритом

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

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

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

Контакты:

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

Поступила 23.01.2025
Принята 17.06.2025

Цель исследования – оценить взаимосвязь минеральной плотности кости (МПК) и мышечной массы с уровнем мочевой кислоты (МК) у женщин с ревматоидным артритом (РА).
Материал и методы. Обследованы 182 женщины с подтвержденным диагнозом РА (медиана возраста – 61 [53; 66] год). Проведены клинико-лабораторное обследование, включая определение МК в сыворотке крови, и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в стандартных областях измерения и всего тела.
Результаты. Медиана уровня МК в обследованной группе составила 258,5 [198,0; 309,5] мкмоль/л. При сравнительном анализе в зависимости от квартиля уровня МК выявлены статистически значимые различия между группами по возрасту, индексу массы тела, аппендикулярному мышечному индексу (АМИ), общей мышечной массе (ОММ) и общему мышечному индексу (ОМИ). Методом прямой пошаговой регрессии установлено, что уровень МК у женщин с РА не связан с величиной МПК во всех областях измерения ($p>0,05$), но коррелировал со всеми количественными показателями мышечной массы (АМИ – $\beta=0,29$; ОММ – $\beta=0,37$; ОМИ – $\beta=0,35$; $p<0,001$).
Заключение. У женщин с РА не выявлено независимой связи между уровнем МК и МПК в стандартных областях измерения. Показана статистически значимая позитивная корреляция уровня МК с аппендикулярной и общей мышечной массой.
Ключевые слова: минеральная плотность кости, мышечная масса, аппендикулярный мышечный индекс, мочевая кислота, ревматоидный артрит
Для цитирования: Добровольская ОВ, Демин НВ, Козырева МВ, Торопцова НВ. Мочевая кислота и состояние костной и мышечной ткани у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):374–379.

URIC ACID AND THE BONE AND MUSCLE STATUS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

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

The aim – to evaluate the relationship between bone mineral density (BMD) and muscle mass with uric acid (UA) level in women with rheumatoid arthritis (RA).
Materials and methods. A total of 182 women with confirmed RA (median age 61 [53; 66] years) were examined. Clinical and laboratory examination was performed, including blood serum UA testing, dual-energy X-ray absorptiometry in standard measurement areas and the whole body.
Results. The UA level in the examined group was 258.5 [198.0; 309.5] $\mu\text{mol/l}$. A comparative analysis depending on the UA level quartile revealed significant differences between the groups in age, body mass index, appendicular muscle index (AMI), total muscle mass (TMM), and total muscle index (TMI). The direct stepwise regression method showed that the UA level in women with RA was not associated with the BMD value in all measurement areas ($p>0.05$), but was associated with all quantitative indices of muscle mass (with AMI – $\beta=0.29$; with TMM – $\beta=0.37$; with TMI – $\beta=0.35$; $p<0.001$).
Conclusion. In women with RA, no independent association was found between UA level and BMD in standard measurement areas. A significant positive association between UA and appendicular and total muscle mass was revealed.
Key words: bone mineral density, muscle mass, appendicular muscle index, uric acid, rheumatoid arthritis
For citation: Dobrovolskaya OV, Demin NV, Kozyreva MV, Toroptsova NV. Uric acid and the bone and muscle status in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):374–379 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-374-379

В 2026 г. исполнится 250 лет открытию мочевой кислоты (МК) шведским химиком-фармацевтом Карлом Вильгельмом Шееле (Carl Wilhelm Scheele). Долгое время МК считалась метаболически инертным конечным продуктом метаболизма пуринов, не имеющим собственной физиологической значимости. Однако это широко распространенное соединение оказалось активным антиоксидантом, реагирующим с гидроксильными радикалами с образованием безвредных для биологических тканей продуктов [1].

Окислительный стресс является универсальным биологическим механизмом,

влияющим на любые структуры человеческого организма, что ведет к развитию самых разнообразных патологических процессов. Так, при окислительном стрессе повышенное образование активных форм кислорода и уменьшение уровня антиоксидантов влияет на функционирование клеток костной ткани – остеокластов и остеобластов, – способствуя уменьшению минеральной плотности кости (МПК) и развитию остеопороза (ОП) [2, 3]. За счет антиоксидантного эффекта МК может подавлять костную резорбцию, по-разному воздействуя на остеобласты и остеокласты, что должно привести

к увеличению МПК [4]. В подтверждение этого предположения можно привести работы, которые продемонстрировали положительную связь между уровнем МК и МПК у постменопаузальных женщин и у мужчин [5, 6]. F. Chen и соавт. [7] при обследовании почти 3,5 тыс. лиц старше 60 лет установили, что распространенность ОП на 23–26% ниже в группе, где регистрировались более высокие значения МК. Ранее нами показано, что среди женщин в постменопаузе частота гиперурикемии была статистически значимо меньше и составляла 9,9% в группе лиц с ОП и 18,6% — среди женщин без ОП [8].

Однако результаты изучения связи уровня МК в сыворотке крови с величиной МПК весьма неоднозначны. В базе данных Pubmed за 2023–2024 гг. по ключевым словам «uric acid» и «bone mineral density» найдены 34 статьи, в которых оценивалась ассоциация между МПК и уровнем МК. В 24 из них представлены данные, подтверждающие гипотезу о протективном влиянии МК на костную ткань, а результаты 10 исследований ее не доказали. Например, немецкие исследователи не выявили связи между уровнем МК и Т-критерием в стандартных областях измерения у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА) [9]. В работе Э.А. Майяна и соавт. [10] при обследовании 278 женщин в постменопаузе уровень МК не различался у пациентов с нормальной МПК, остеопенией и ОП.

Здоровье кости тесно связано с состоянием скелетной мускулатуры. Антиоксидантная активность МК может защищать белки поперечнополосатых мышц от прямого повреждения свободными радикалами, что будет препятствовать снижению мышечной массы [11]. Так же, как и по отношению к МПК, результаты работ по изучению связи между МК сыворотки крови и скелетными мышцами неоднозначны. Наряду с исследованиями, подтверждающими положительную ассоциацию между ними, имеются работы, в которых связь МК и мышечной массы отсутствует или является обратной [12, 13].

В целом результаты изучения взаимосвязи МК с состоянием как костной, так и мышечной ткани противоречивы. Данные, имеющиеся на сегодняшний день, представлены преимущественно учеными из Китая, Японии и других стран Азии, а работы в русскоязычной литературе практически отсутствуют. В связи с этим **целью** настоящего исследования была оценка взаимосвязи минеральной плотности кости и мышечной массы с уровнем мочевой кислоты у женщин с ревматоидным артритом.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование, в которое включены 182 женщины, соответствующие критериями РА Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., в возрасте от 40 до 75 лет, подписавшие информированное согласие. Критерии включения: отсутствие асептических некрозов костей, образующих крупные суставы конечностей, и металлоконструкций, которые могли исказить результаты денситометрии. Критерии невключения: недостаточность кровообращения ПБ–III стадии; дыхательная недостаточность II–III степени; хронический гепатит; цирроз печени; воспалительные заболевания кишечника; хронические заболевания почек при скорости клубочковой фильтрации

<30 мл/мин; наличие эндокринной патологии (сахарный диабет, гипертиреоз, первичный гиперпаратиреоз); иммуновоспалительные ревматические заболевания, кроме РА; наблюдение онкологом или психиатром на момент скрининга; прием препаратов, влияющих на метаболизм МК (аллопуринол, фебуксостат). На исследование получено одобрение локального этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Всем пациенткам проведено стандартное клиническое обследование, а также определение уровня МК (автоматический анализатор с программным управлением Cobas C311 (Roche, Швейцария), двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA, dual X-ray absorptiometry; Lunar Prodigy (GE Healthcare, США)), с помощью которой анализировали МПК (г/см²) и мышечную массу (кг). Измерение МПК проводили в поясничном отделе позвоночника (L₁–L₄), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ). При проведении сканирования по программе «Все тело» оценивали аппендикулярную и общую мышечную массу (АММ и ОММ соответственно), при этом под АММ понимали общее количество мышечной массы верхних и нижних конечностей. В анализ включены расчетные относительные показатели — аппендикулярный и общий мышечный индексы (АМИ и ОМИ соответственно), которые являлись отношением АММ и ОММ к росту (кг/м²).

Все результаты внесены в электронную базу данных и обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). В зависимости от соответствия закону нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm CO$) или медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]); дискретные и качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот (n , %).

Сравнительный анализ МПК и мышечной массы проведен с использованием метода Краскелла — Уоллиса и критерия χ^2 для непрерывных и дискретных показателей соответственно между группами, выделенными в зависимости от квартиля уровня МК: 1-я группа — МК < 25-го перцентиль; 2-я группа — 25-й перцентиль ≤ МК < 50-й перцентиль; 3-я группа — 50-й перцентиль ≤ МК < 75-й перцентиль; 4-я группа — МК ≥ 75-го перцентиль. Для установления ассоциаций между анализируемыми параметрами проведены корреляционный анализ по Спирмену (r — коэффициент корреляции), в котором сила корреляционных связей оценивалась по шкале Чеддока, а также однофакторный и многофакторный линейный регрессионный анализ с определением коэффициента регрессии β и стандартной ошибки оценки (SEE, standard error of estimate). Многофакторный анализ проводился методом прямой пошаговой регрессии. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика обследованной группы пациенток. 26 (14,3%) женщин находились в пременопаузальном периоде. 166 (91,2%) имели сопутствующие заболевания, наиболее частыми из которых были гипертоническая болезнь (51,6%), ишемическая болезнь сердца (15,4%), хронический бронхит (14,3%), язвенная болезнь (15,4%), желчекаменная болезнь (22,0%) и мочекаменная болезнь (14,3%).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованной группы женщин с ревматоидным артритом (n=182)

Показатели	Значение
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	61 [53; 66]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,1 [23,1; 29,7]
Длительность постменопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [6; 18]
Курение, n (%)	35 (19,2)
Суточное потребление кальция с пищей (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	588,2 [446,1; 791,1]
Потребление кальция менее 500 мг/сут., n (%)	62 (34,1)
Переломы в анамнезе, n (%)	51 (28,0)
Длительность РА (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 13]
РФ+, n (%)	149 (81,9)
АЦЦП+, n (%)	146 (80,2)
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [13; 40]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [1,5; 19,2]
DAS28, M±σ	5,12±1,13
высокая активность, n (%)	95 (52,2)
умеренная активность, n (%)	79 (43,4)
низкая активность/ремиссия, n (%)	8 (4,4)
Прием ГК>3 месяцев, n (%)	101 (55,5)
Длительность приема ГК (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [1,5; 8,0]
Средняя суточная доза ГК (мг, в преднизолоновом эквиваленте), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,5; 10,0]
Прием БПВП, n (%)	151 (83,0)
Прием ГИБП, n (%)	56 (30,8)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS28 – Disease Activity Score 28; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

Таблица 2. Показатели минеральной плотности кости и мышечной массы у пациенток с ревматоидным артритом при кватильном ранжировании уровня мочевой кислоты, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	МК <198,0 мкмоль/л (n=45)	198,0≤МК <258,5 мкмоль/л (n=46)	258,5≤МК <309,5 мкмоль/л (n=45)	МК ≥309,5 мкмоль/л (n=46)	p
Возраст (лет)	58 [50; 62]	56 [51; 65]	62 [54; 69]	63,5 [60,0; 67,0]	0,001
ИМТ (кг/м ²)	24,4 [22,0; 27,6]	25,1 [22,1; 26,9]	25,7 [23,2; 29,6]	29,1 [26,4; 32,8]	<0,001
МПК (г/см ²)					
L1–L4	0,929 [0,855; 1,116]	1,039 [0,836; 1,175]	1,049 [0,885; 1,167]	1,015 [0,874; 1,137]	>0,05
ШБ	0,820 [0,705; 0,915]	0,820 [0,705; 0,915]	0,795 [0,718; 0,871]	0,814 [0,730; 0,935]	>0,05
ПОБ	0,808 [0,730; 0,914]	0,834 [0,746; 0,990]	0,833 [0,760; 0,977]	0,867 [0,730; 0,935]	>0,05
АММ (кг)	15,8 [14,5; 18,0]	16,0 [13,8; 17,5]	16,6 [14,7; 18,0]	17,2 [15,4; 19,6]	>0,05
АММ<15 кг, n (%)	15 (33,3)	16 (34,8)	13 (28,9)	10 (21,7)	>0,05
АМИ (кг/м ²)	6,0 [5,5; 6,6]	6,0 [5,3; 6,6]	6,4 [5,9; 6,9]	6,8 [5,8; 7,6]	0,006
АМИ<5,5 кг/м ² , n (%)	13 (28,9)	14 (30,4)	5 (11,1)	5 (10,9)	0,024
ОММ (кг/м ²)	38,4 [34,1; 41,0]	37,6 [33,9; 41,9]	39,3 [35,0; 42,7]	41,9 [36,2; 46,0]	0,011
ОМИ (кг/м ²)	14,2 [13,3; 15,3]	14,1 [13,2; 15,9]	15,2 [14,3; 16,5]	16,1 [14,5; 18,3]	<0,001

Примечание: МК – мочевая кислота; ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность кости; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра; АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; ОММ – общая мышечная масса; ОМИ – общий мышечный индекс

Медиана уровня МК у пациентов с РА составила 258,5 [198,0; 309,5] мкмоль/л. При сравнительном анализе в зависимости от уровня МК выявлены статистически значимые различия между группами по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), АМИ, ОММ и ОМИ (табл. 2).

Не выявлено статистически значимых различий между группами по величине МПК и АММ (табл. 2). Также не было выявлено различий по частоте и длительности приема ГК, их средней суточной дозе, по скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровню С-реактивного белка (СРБ) и оценке по DAS28 (Disease Activity Score 28) между пациентами в зависимости от уровня МК (p>0,05).

Для установления ассоциаций между урикемией и показателями состояния костной ткани и мышечной массы проведен корреляционный анализ. Выявлены слабые и умеренные прямые корреляционные связи уровня МК с МПК_{ПОБ}, АММ, АМИ, ОММ и ОМИ (табл. 3).

Кроме того, мы провели корреляционный анализ показателей МПК и мышечной массы с другими клинико-лабораторными параметрами с целью определения факторов для включения в регрессионный анализ. Статистически значимые корреляции с МПК продемонстрировали возраст, ИМТ, СОЭ, СРБ и клиренс креатинина, с показателями мышечной массы – только СОЭ и клиренс

Таблица 3. Корреляционная связь уровня мочевой кислоты с показателями минеральной плотности ткани и мышечной массы

Показатели	r	p
Возраст	0,33	<0,001
ИМТ	0,35	<0,001
МПК _{L1-L4}	0,11	>0,05
МПК _{ШБ}	0,07	>0,05
МПК _{ПОБ}	0,16	0,029
АММ	0,18	0,018
АМИ	0,24	0,001
ОММ	0,24	0,001
ОМИ	0,32	<0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность кости; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра; АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; ОММ – общая мышечная масса; ОМИ – общий мышечный индекс

креатинина ($p < 0,05$). Указанные параметры были включены в однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 4).

Методом прямой пошаговой регрессии установлено, что уровень МК у женщин с РА не связан с величиной МПК во всех отделах ($p > 0,05$), а независимую связь с МПК продемонстрировали только возраст и ИМТ ($p < 0,001$). В то же время уровень МК, СОЭ и клиренс креатинина были независимо связаны со всеми количественными показателями мышечной массы – как с аппендикулярными, так и с общими ($p < 0,05$; табл. 4).

Обсуждение

Участие МК в биологических процессах сложно и многогранно. В противовес известной антиоксидантной активности показано, что в некоторых условиях МК ведет себя как прооксидант и может быть ассоциирована

Таблица 4. Зависимость минеральной плотности кости и показателей мышечной массы от уровня мочевой кислоты и других факторов (линейная регрессия)

Зависимые показатели	Независимые показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		β (SE)	p	β (SE)	p
МПК _{L1-L4}	возраст	-0,16 (0,08)	0,047	-0,43 (0,07)	<0,001
	ИМТ	0,48 (0,07)	<0,001	0,39 (0,07)	<0,001
	СОЭ	-0,16 (0,08)	>0,05	–	–
	СРБ	-0,18 (0,08)	0,027	–	–
	клиренс креатинина	0,23 (0,08)	0,004	–	–
	МК	0,28 (0,08)	0,001	0,13 (0,07)	>0,05
МПК _{ШБ}	возраст	-0,26 (0,08)	0,002	-0,40 (0,06)	<0,001
	ИМТ	0,59 (0,07)	<0,001	0,48 (0,06)	<0,001
	СОЭ	-0,24 (0,08)	0,003	–	–
	СРБ	-0,21 (0,08)	0,010	–	–
	клиренс креатинина	0,27 (0,08)	0,001	–	–
	МК	0,19 (0,08)	0,021	–	–
МПК _{ПОБ}	возраст	-0,18 (0,08)	0,032	-0,35 (0,06)	<0,001
	ИМТ	0,61 (0,07)	<0,001	0,50 (0,06)	<0,001
	СОЭ	-0,18 (0,08)	0,029	–	–
	СРБ	-0,19 (0,08)	0,025	–	–
	клиренс креатинина	0,32 (0,08)	<0,001	–	–
	МК	0,31 (0,08)	<0,001	0,12 (0,07)	>0,05
АММ	СОЭ	-0,20 (0,08)	0,016	-0,16 (0,07)	0,013
	СРБ	-0,16 (0,08)	>0,05	–	–
	клиренс креатинина	0,37 (0,08)	<0,001	0,43 (0,06)	<0,001
	МК	0,31 (0,08)	<0,001	0,29 (0,07)	<0,001
	СОЭ	-0,20 (0,08)	0,014	-0,15 (0,07)	0,033
	СРБ	-0,15 (0,08)	>0,05	–	–
АМИ	клиренс креатинина	0,31 (0,08)	<0,001	0,32 (0,07)	<0,001
	МК	0,28 (0,08)	0,001	0,29 (0,07)	<0,001
	СОЭ	-0,19 (0,08)	0,019	-0,14 (0,06)	0,026
	СРБ	-0,09 (0,08)	>0,05	–	–
	клиренс креатинина	0,41 (0,08)	<0,001	0,47 (0,06)	<0,001
	МК	0,37 (0,08)	<0,001	0,37 (0,06)	<0,001
ОММ	СОЭ	-0,20 (0,08)	0,015	-0,11 (0,07)	>0,05
	СРБ	-0,09 (0,08)	>0,05	–	–
	клиренс креатинина	0,34 (0,08)	<0,001	0,36 (0,07)	<0,001
	МК	0,36 (0,08)	<0,001	0,35 (0,07)	<0,001

Примечание: SE – стандартная ошибка (standard error); МПК – минеральная плотность кости; ИМТ – индекс массы тела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; МК – мочевая кислота; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра; АММ – аппендикулярная мышечная масса; АМИ – аппендикулярный мышечный индекс; ОММ – общая мышечная масса; ОМИ – общий мышечный индекс

с развитием патологических процессов, в том числе со снижением МПК и развитием ОП [14, 15]. Вероятно, этим фактом, а также гендерными особенностями некоторых биохимических процессов объясняется противоречивость результатов различных исследований. Кроме того, у женщин значительное влияние на состояние опорно-двигательного аппарата и, в первую очередь, костной ткани оказывают влияние половые гормоны, что также может быть причиной неоднозначной связи МК и МПК у молодых и лиц в постменопаузе. Также необходимо учитывать, что ревматические заболевания, сопровождающиеся хроническим воспалением, оказывают собственное воздействие на костно-мышечную систему. В первую очередь, это относится к РА, который внесен как самостоятельный фактор в инструмент оценки риска остеопоротических переломов FRAX. Все вышперечисленное указывает на необходимость не только применения сложных методов статистического анализа, но и проведения исследований в более узких по критериям отбора группах.

В наше исследование были включены женщины с РА, не имевшие других заболеваний с известным отрицательным влиянием на костно-мышечную систему. В данной когорте мы не выявили независимой связи МК сыворотки крови с МПК в стандартных областях измерения. S. Hermann и соавт. [9] также не обнаружили корреляции уровня МК и МПК у постменопаузальных женщин с РА. В данной работе указано на обратную связь уровня МК с МПК у пациенток с сохраненной функцией яичников. Однако сами авторы признали, что выборка женщин в пременопаузе была небольшой (9,6%), что потенциально могло привести к смещению результатов и меньшей надежности выводов. В исследовании, проведенном корейскими учеными, в линейном регрессионном анализе показано, что у женщин в постменопаузе с РА большие значения МК сыворотки крови независимо связаны с более высокой костной плотностью в ШБ и ПОБ, а в L_1-L_4 такая связь отсутствовала [16]. В работе S. Kim и соавт. [17] также выявлена позитивная корреляция между МК и МПК. Кроме того, обнаружена более сильная позитивная корреляция между МК и АМИ, поэтому авторы провели субанализ для исключения влияния мышечной массы на связь между МК и МПК в различных отделах скелета. В итоге при прове-

дении логистического регрессионного анализа с поправкой на АМИ выявлено независимое протективное действие МК на МПК во всех областях измерения [17].

В обследованной нами группе пациенток с РА по результатам регрессионного анализа выявлена независимая связь уровня МК с количественными показателями мышечной массы. Высокая статистическая значимость ассоциаций ($p < 0,001$) установлена как для АММ и АМИ, так и для ОММ и ОМИ. В крупных исследованиях с общим количеством пациентов более 11 тыс. показана прямая корреляция уровня МК с АМИ [12, 18]. В то же время существуют экспериментальные данные, продемонстрировавшие усиление деградации пуриновых оснований и высвобождение пуринов в скелетных мышцах с плохим функциональным состоянием и повышенным катаболизмом белка [19]. Этим можно объяснить, что в ряде исследований не отмечено статистически значимой связи уровня МК с количественными показателями мышечной массы, или ассоциации были обратными [13, 20].

Заключение

Таким образом, у женщин с РА не выявлено независимой ассоциации между уровнем МК и МПК в стандартных областях измерения, а независимую связь с МПК продемонстрировали только возраст и ИМТ. В многофакторном регрессионном анализе показана статистически значимая прямая связь количественных показателей мышечной массы с МК и клиренсом креатинина и обратная — с величиной СОЭ.

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

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993;14(6):615-631. doi: 10.1016/0891-5849(93)90143-i
2. Agidigbi TS, Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ROS-mediated osteoclast diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3576. doi: 10.3390/ijms20143576
3. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, Brandi ML, Vincenzi MT. Oxidative stress in bone remodeling: Role of antioxidants. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):209-216. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209
4. Kaushal N, Vohora D, Jalali RK, Jha S. Review of the literature. Examining the association of serum uric acid with osteoporosis and mechanistic insights into its effect on bone metabolism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(3):259-273. doi: 10.2174/1871530318666181102115106
5. Han W, Bai X, Wang N, Han L, Sun X, Chen X. Association between lumbar bone mineral density and serum uric acid in postmenopausal women: A cross-sectional study of healthy Chinese population. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):50. doi: 10.1007/s11657-017-0345-0
6. Kim S, Lee S, Kwon H. Association between serum uric acid level and bone mineral density in men more than 50 years of age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1259077. doi: 10.3389/fendo.2023.1259077
7. Chen F, Wang Y, Guo Y, Wang J, Yang A, Lv Q, et al. Specific higher levels of serum uric acid might have a protective effect on bone mineral density within a Chinese population over 60 years old: A cross-sectional study from northeast China. *Clin Interv Aging.* 2019;14:1065-1073. doi: 10.2147/CIA.S186500
8. Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Козырева МВ, Демин НВ. Есть ли связь между остеопорозом и мочевой кислотой? *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(6):622-626. [Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Kozyreva MV, Demin NV. Is there an association between osteoporosis and uric acid? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.*

- 2024;62(6):622-626 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-622-626
9. Hermann S, Palmowski A, Hermann KGA, Muche B, Léprêtre N, Alexander T, et al. Elevated uric acid is associated with a low bone mineral density in pre- but not post-menopausal women with rheumatoid arthritis: A pilot study. *Rheumatol Int.* 2024;44(11):2497-2504. doi: 10.1007/s00296-024-05655-9
 10. Майлян ЭА, Резниченко НА, Игнатенко ГА. Биохимические показатели сыворотки крови у женщин в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений и генетических полиморфизмов. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2018;8(2):44-52. [Maylyan EA, Reznichenko NA, Ignatenko GA. Blood serum biochemical indicators in postmenopausal women as function of osteoporotic changes and genetic polymorphisms. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2018;8(2):44-52 (In Russ.)]
 11. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda).* 2005;20:125-133. doi: 10.1152/physiol.00039.2004
 12. Yun J, Kwon RJ, Kim T. Prevalence and clinical characteristics of low skeletal muscle index among adults visiting a health promotion center: Cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(29):e34404. doi: 10.1097/MD.0000000000034404
 13. Lin Y, Wang X, Yao W, Sun Y, Zhou J, Feng F. Causality between urate levels with sarcopenia-related traits: A bi-directional Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1252968. doi: 10.3389/fendo.2023.1252968
 14. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018;484:150-163. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.046
 15. Shen X, Zhang M, Cai H, Leslie WD, Lix LM, Jiang D, et al. Associations of global biomarkers of oxidative stress with osteoporosis, bone microstructure and bone turnover: Evidence from human and animal studies. *Bone.* 2024;183:117077. doi: 10.1016/j.bone.2024.117077
 16. Lee HN, Kim A, Kim Y, Kim GT, Sohn DH, Lee SG. Higher serum uric acid levels are associated with reduced risk of hip osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(24):e20633. doi: 10.1097/MD.0000000000020633
 17. Kim S, Lee S, Kwon H. Association between serum uric acid level and bone mineral density in men more than 50 years of age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1259077. doi: 10.3389/fendo.2023.1259077
 18. Liu X, Chen X, Hu F, Xia X, Hou L, Zhang G, et al. Higher uric acid serum levels are associated with sarcopenia in west China: A cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):121. doi: 10.1186/s12877-022-02817-x
 19. Miller SG, Matias C, Hafen PS, Law AS, Witczak CA, Brault JJ. Uric acid formation is driven by crosstalk between skeletal muscle and other cell types. *JCI Insight.* 2024;9(2):e171815. doi: 10.1172/jci.insight.171815
 20. Chen L, Wu L, Li Q, Hu Y, Ma H, Lin H, et al. Hyperuricemia associated with low skeletal muscle in the middle-aged and elderly population in China. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022;130(8):546-553. doi: 10.1055/a-1785-3729

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

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

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

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

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у больных ревматическими заболеваниями (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)

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:

Белов Борис Сергеевич,
belovbor@yandex.ru
Contacts: Boris Belov,
belovbor@yandex.ru

Поступила 11.03.2025
Принята 17.06.2025

Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, М.М. Баранова, Г.М. Тарасова, М.С. Сергеева, М.В. Черкасова, Ж.Г. Верижникова, Е.Ю. Самаркина, С.И. Глухова

Актуальность. Инфекции нижних дыхательных путей (НДП) и оториноларингологических (ЛОР) органов у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) – актуальная проблема ревматологии, реальным решением которой может быть вакцинопрофилактика. Однако данных, касающихся клинической эффективности, иммуногенности и безопасности пневмококковых вакцин у больных ревматического профиля, по-прежнему недостаточно.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) у больных ревматическими заболеваниями, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование было включено 254 пациента с РЗ, в т. ч. 97 пациентов с ревматоидным артритом (РА), 52 – с анкилозирующим спондилитом (АС), 27 – с псориатическим артритом (ПсА), 78 – с системной красной волчанкой (СКВ), в т. ч. 18 – с вторичным антифосфолипидным синдромом. ППВ-23 вводили в количестве одной дозы (0,5 мл) внутримышечно. Клиническую эффективность вакцинации в течение 12-месячного периода наблюдения оценивали по частоте зарегистрированных случаев инфекций НДП и ЛОР-органов. Уровень поствакцинальных антител (АТ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора EIA PCP IgG (Test Line Clinical Diagnostics, Чехия) исходно, через 1–3 и 12 месяцев после вакцинации. Безопасность вакцинации определяли по частоте и тяжести поствакцинальных реакций и влиянию на активность и течение РЗ.

Результаты. Клиническая эффективность ППВ-23 в течение 12-месячного наблюдения подтверждена у 92,1% больных РЗ. Через 1–3 и 12 месяцев после вакцинации выявлено статистически значимое повышение уровня АТ. «Ответчиками» на ППВ-23 были 87,5% больных РА, 61,5% больных АС, 72,7% больных ПсА и 56,0% больных СКВ. Поствакцинальные местные реакции в подавляющем большинстве случаев (94,1%) были легкими или умеренными и купировались самостоятельно. Системные реакции были редкими, нежелательными и краткосрочными. Негативного влияния вакцинации на активность РЗ, а также возникновения новых аутоиммунных феноменов не отмечено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о достаточной клинической эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 у больных РЗ.

Ключевые слова: 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, системная красная волчанка, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции ЛОР-органов, вакцинация, иммуногенность, эффективность, безопасность

Для цитирования: Белов БС, Муравьева НВ, Баранова ММ, Тарасова ГМ, Сергеева МС, Черкасова МВ, Верижникова ЖГ, Самаркина ЕЮ, Глухова СИ. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у больных ревматическими заболеваниями (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(4):380–385.

VACCINATION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES (ACCORDING TO THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY)

Boris S. Belov, Natalia V. Muravyeva, Marina M. Baranova, Galina M. Tarasova, Marina S. Sergeeva, Mariya V. Cherkasova, Zhanna G. Verizhnikova, Elena Yu. Samarkina, Svetlana I. Glukhova

Background. Infections of the lower respiratory tract (LRT) and ENT organs in patients with rheumatic diseases (RD) are an urgent problem of rheumatology, the real solution of which can be vaccination. However, there is still insufficient data on the clinical efficacy, immunogenicity, and safety of pneumococcal vaccines in rheumatological patients.

The aim – to evaluate the clinical efficacy, immunogenicity, and safety of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with RD who were observed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Materials and methods. An open prospective study included 254 patients with RD, including 97 with rheumatoid arthritis (RA), 52 with ankylosing spondylitis (AS), 27 with psoriatic arthritis (PsA), 78 with systemic lupus erythematosus (SLE), including 18 with secondary antiphospholipid syndrome. PPV-23 was administered in a single dose (0.5 ml) intramuscularly. The clinical efficacy of vaccination during the 12-month follow-up period was assessed by the frequency of reported infections of LRT and ENT organs. The level of post-vaccination antibodies (AT) was determined by enzyme immunoassay (ELISA) using a commercial EIA PCP IgG kit (Test Line Clinical Diagnostics, Czech Republic) initially, 1–3 and 12 months after vaccination. The safety of vaccination was determined by the frequency and severity of post-vaccination reactions and the effect on activity and course of RD.

Results. The clinical efficacy of PPV-23 during a 12-month follow-up was confirmed in 92.1% of patients with RD. A statistically significant increase in AT levels was detected 1–3 and 12 months after vaccination. 87.5% of patients with RA, 61.5% with AS, 72.7% with PsA, and 56.0% with SLE were “responders” to PPV-23. Post-vaccination local reactions in the vast majority of cases (94.1%) were mild or moderate and stopped on their own. Systemic reactions

were rare, mild, and short-term. There was no negative effect of vaccination on the activity of RD, as well as the occurrence of new autoimmune phenomena.

Conclusion. The data obtained indicate sufficient clinical efficacy, immunogenicity, and safety of PPV-23 in patients with RD.

Key words: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, lower respiratory tract infections, ENT infections, vaccination, immunogenicity, efficacy, safety

For citation: Belov BS, Muravyeva NV, Baranova MM, Tarasova GM, Sergeeva MS, Cherkasova MV, Verizhnikova ZhG, Samarkina EYu, Glukhova SI. Vaccination of pneumococcal infection in patients with rheumatic diseases (according to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):380–385 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-380-385

Введение

Инфекции по-прежнему являются одной из основных причин развития коморбидной патологии и смертности у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). Их возникновение обусловлено как самим РЗ, так и проводимой иммуносупрессивной терапией. Лидирующее место среди инфекций занимают болезни нижних дыхательных путей (НДП) и оториноларингологических (ЛОР) органов [1–3]. При этом наиболее частой причиной внебольничной пневмонии, синусита и среднего отита выступает *Streptococcus pneumoniae* [4, 5].

Самым эффективным методом профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация. Это утверждение справедливо и для пациентов ревматологического профиля. Так, по данным систематического обзора, пневмококковая вакцинация в целом является достаточно эффективной, иммуногенной и безопасной [6]. Исходя из этого эксперты Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) настоятельно рекомендуют вакцинацию против пневмококковой инфекции подавляющему большинству больных РЗ [7, 8]. Вместе с тем существует еще много открытых вопросов и немало противоречий, касающихся иммуногенности и эффективности пневмококковых вакцин, тактики их применения, необходимости ревакцинации, обусловленных как немногочисленностью исследований и включенных в них пациентов, так и несопоставимостью методологических подходов при проведении исследований. Более того, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать РЗ как противопоказание для вакцинации, сохраняя, как и ряд пациентов, настороженность в отношении ее безопасности.

Учитывая вышеизложенное, мы провели собственное исследование клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных РЗ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У всех участников было получено добровольное информированное согласие.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование было включено 254 пациента с РЗ: 97 пациентов с ревматоидным ар-

тритом (РА), 52 – с анкилозирующим спондилитом (АС), 27 – с псориатическим артритом (ПсА), 78 – с системной красной волчанкой (СКВ), в т. ч. 18 – с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС). Среди больных преобладали женщины (66,1%). Возраст пациентов варьировал от 19 до 79 лет, продолжительность заболевания – от 9 месяцев до 42 лет. На момент вакцинации активность РЗ отмечена у подавляющего большинства (90,5%) больных: низкая – у 61 пациента, умеренная – у 96, высокая – у 73. Только 24 пациента находились в медикаментозной ремиссии. У 12 больных ПсА выявлялся распространенный псориаз. 89,8% больных РЗ получали синтетические/таргетные базисные противовоспалительные, иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты, в т. ч. в виде комбинированной терапии. Наиболее часто применялись метотрексат (МТ) – у 40,1% больных, гидроксихлорохин (ГХЛ) – у 24,0%, ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α) – у 16,1%, ритуксимаб (РТМ) – у 9,8%, микофенолата мофетил – у 8,3%. 44,5% пациентов получали глюкокортикоиды (ГК) в дозе 5–40 мг в сутки в пересчете на преднизолон. У 26 больных АС и ПсА проводилась монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами.

В исследование были включены больные РЗ, имевшие и не имевшие в анамнезе инфекции НДП и ЛОР-органов, перенесенные за 12 месяцев до вакцинации ППВ-23. Зарегистрировано 46 случаев инфекций НДП: 24 случая пневмонии (в т. ч. 8 повторных) и 22 случая бронхита. Наиболее часто инфекции НДП встречались у больных СКВ (73,9%). Зарегистрировано 42 случая инфекций ЛОР-органов: синусит – 27 (в т. ч. 4 повторных), отит – 15 (в т. ч. 3 повторных). Наиболее часто инфекции ЛОР-органов встречались у больных РА, АС и ПсА (71,4%).

Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся терапии вне зависимости от активности основного заболевания. ППВ-23 вводили в количестве одной дозы (0,5 мл) внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча. Период наблюдения составил 12 месяцев. Клиническую эффективность вакцинации в течение 12-месячного периода наблюдения оценивали по частоте зарегистрированных случаев инфекций НДП и ЛОР-органов. Уровень поствакцинальных антител (АТ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора EIA PCP IgG (Test Line Clinical Diagnostics, Чехия) исходно, через 1–3 и 12 месяцев после вакцинации. «Ответчиками» на ППВ-23 считали больных, имевших прирост уровня АТ в ≥ 2 раза по сравнению с таковым на исходном визите. Безопасность вакцинации определяли по частоте и тяжести поствакцинальных реакций и влиянию на активность РЗ.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая эффективность пневмококковой вакцинации в течение 12 месяцев наблюдения была оценена у 254 больных РЗ. ППВ-23 была эффективна у 92,1% больных РЗ: у 98,3% больных РА, АС и ПсА и у 78,2% больных СКВ. Отмечено 14 случаев инфекций НДП и 6 случаев инфекций ЛОР-органов. Госпитализация потребовалась только одному пациенту с пневмонией, развившейся через 3 недели после вакцинации ППВ-23. Повторных случаев инфекций не зарегистрировано. Таблица 1 наглядно демонстрирует клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции.

Иммуногенность ППВ-23 была оценена у 200 больных РЗ: 64 больных РА, 39 больных АС, 22 больных ПсА, 75 больных СКВ (в т. ч. 17 – с вторичным АФС). Через 1–3 и 12 месяцев после вакцинации ППВ-23 выявлено статистически значимое повышение уровня пневмококковых АТ. В целом 138 (69%) больных РЗ имели повышение уровня АТ в ≥ 2 раза по сравнению с таковым до вакцинации. Так, «ответчиками» на ППВ-23 были 87,5% больных РА, 61,5% больных АС, 72,7% больных ПсА, 55,1% больных СКВ без АФС и 58,8% больных СКВ с вторичным АФС.

Мы оценили выраженность иммунного ответа в зависимости от различных факторов: возраста больных, активности РЗ и проводимой иммуносупрессивной терапии.

Так, в возрастной группе моложе 50 лет число «ответчиков» среди пациентов с РА, АС и ПсА составило 75%, среди пациентов с СКВ – 52,2%; в возрастной группе старше 50 лет – 70% и 50% соответственно.

Высокая и умеренная активность РЗ на момент вакцинации не оказывала негативного влияния на иммуногенность ППВ-23. Более того, среди больных СКВ с более высокой активностью заболевания число «ответчиков» на вакцину было выше, чем среди пациентов в ремиссии и с низкой активностью (65,5% и 48,9% соответственно).

У больных РА, АС и ПсА терапия МТ и иФНО- α не оказывала статистически значимого влияния на поствакцинальный ответ. Так, доля «ответчиков» в группе МТ составила 84%, в группе иФНО- α – 60%, в группе МТ+иФНО- α – 81%. Среди больных РЗ, получавших анти-В-клеточную терапию, только 39,4% явились «ответчиками» на вакцину. Прием ГК не оказывал статистически значимого влияния на иммуногенность ППВ-23 у боль-

ных РА, АС и ПсА. Среди пациентов с СКВ, получавших различные дозы ГК, число «ответчиков» было сопоставимым: при дозе >10 мг (12,5–40 мг) в сутки – 59%, при дозе <10 мг в сутки – 58%. В подгруппе больных СКВ, получавших ГК без цитостатиков (\pm ГХЛ), и в подгруппе пациентов, получавших ГК в сочетании с цитостатиками (\pm ГХЛ), доля «ответчиков» также существенно не различалась и составила 62,2% и 65% соответственно.

Безопасность пневмококковой вакцинации в течение 12 месяцев наблюдения была оценена у 254 больных РЗ. Частота и структура поствакцинальных реакций представлены в таблице 2.

После иммунизации ППВ-23 у больных РЗ преобладали местные поствакцинальные реакции, подавляющее большинство из которых носили легкий или умеренный характер и разрешились самостоятельно. Лишь у 5 больных (3 – с ПсА, по 1 – с СКВ и АС) наблюдалась выраженная местная реакция, сопровождавшаяся у 2 пациентов субфебрилитетом в течение 2 дней и у 2 пациентов – фебрильной лихорадкой в течение 3 дней. Указанные симптомы были купированы в течение 5–7 дней после назначения парацетамола, антигистаминных препаратов и ГК местно. Другие случаи развития субфебрилитета (3 больных РА, 1 больной ПсА), а также общей слабости (по 1 пациенту с РА, ПсА и СКВ) и диареи (2 больных СКВ, 1 больной ПсА) были краткосрочными и не требовали дополнительных лечебных вмешательств. Поствакцинальный артрит коленного сустава без сопутствующего повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ) был диагностирован на 5-й день после введения ППВ-23 у больной АС, находящейся в безмедикаментозной ремиссии, и купирован однократным внутрисуставным введением 1 мл бетаметазона. У 60,2% больных РЗ поствакцинальные местные и системные реакции не зарегистрированы.

Динамика индексов активности РА, АС, ПсА и СКВ в течение 12 месяцев наблюдения представлена в таблице 3.

Пневмококковая вакцинация не оказывала статистически значимого негативного влияния на активность РЗ. Более того, на фоне иммунизации отмечено снижение индексов активности DAS28 (Disease Activity Score 28) и SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) ($p < 0,01$). Увеличения площади поражения кожи псориазом и тяжести псориаза, а также

Таблица 1. Число случаев инфекций нижних дыхательных путей и ЛОР-органов у больных ревматическими заболеваниями до и после вакцинации

Инфекции НДП и ЛОР-органов, в т. ч. повторные	За 12 месяцев до вакцинации ППВ-23	В течение 12 месяцев после вакцинации ППВ-23
Пневмония	24	7
	8	–
Бронхит	22	7
	27	5
Синусит	4	–
	15	1
Отит	3	–

Примечание: НДП – нижние дыхательные пути; ППВ-23 – 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина

Таблица 2. Частота и структура поствакцинальных реакций у больных ревматическими заболеваниями после вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной

Поствакцинальные реакции	n (%)
Местные реакции (боль, покраснение, припухлость) в месте введения	86 (33,9)
в т. ч. феномен Артюса	5
Системные реакции, в т. ч.:	15 (5,9)
субфебрильная лихорадка	6
фебрильная лихорадка	2
общая слабость	3
диарея	3
поствакцинальный артрит	1

Таблица 3. Динамика индексов активности ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и системной красной волчанки в течение 12 месяцев наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Индекс активности РЗ	Исходно (до вакцинации)	Через 1–3 месяца после вакцинации	Через 12 месяцев после вакцинации
DAS28	4,2 [3,3; 5,0]	3,9 [3,0; 4,5]*	3,2 [2,5; 3,9]*
BASDAI	4,4 [2,9; 5,6]	4,0 [2,8; 5,2]**	3,7 [2,6; 4,9]**
DAPSA	18,6 [13,8; 29,9]	9,2 [3,5; 20,6]**	10,1 [3,1; 18,0]**
SLEDAI-2K	4 [2; 6]	2 [2; 4]*	2 [2; 4]*

Примечание: РЗ – ревматическое заболевание; DAS28 – Disease Activity Score 28; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; * – $p < 0,01$; ** – $p > 0,05$

формирования новых аутоиммунных феноменов после вакцинации ППВ-23 не зарегистрировано.

Вместе с тем мы задокументировали два случая обострения АС через 3 недели после введения ППВ-23: первый – в виде артрита коленных суставов, фебрильной лихорадки, повышения СОЭ и уровня СРБ; второй – в виде рецидива хронического иридоциклита, повышения СОЭ и уровня СРБ. В обоих случаях потребовалось назначение ГК – в виде метилпреднизолона в дозе 8 мг в сутки *per os* и ретробульбарных инъекций бетаметазона соответственно; во втором случае применялся также иФНО- α . Оба обострения были купированы.

Обсуждение

По данным систематического обзора, частота пневмококковой инфекции у больных РА, АС, СКВ во всех возрастных группах статистически значимо выше таковой в популяции [9]. При этом, несмотря на наличие в настоящее время достаточного количества антибактериальных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекцией, невозможно, учитывая хронический характер РЗ и необходимость непрерывного применения противоревматических препаратов.

Реальным выходом из этой ситуации может стать вакцинация, которая, как полагают, является эффективным и безопасным методом профилактики пневмококковой инфекции. Полученные нами данные подтверждают это положение.

Так, за 12-месячный период наблюдения выявлено статистически значимое снижение числа случаев инфекций НДП и ЛОР-органов: пневмонии и бронхита – в 3 раза, синусита – в 5 раз, отита – в 15 раз. При этом повторных случаев инфекций зарегистрировано не было. Следует подчеркнуть, что все (кроме одного) случаи инфекций НДП и ЛОР-органов имели нетяжелое течение и не требовали госпитализации. Пневмококковая этиология тяжелой двусторонней полисегментарной пневмонии, развившейся через 3 недели после вакцинации у больного ПсА, получающего терапию МТ 20 мг в неделю, в отсутствие микробиологической верификации возбудителя, очевидно, носит вероятный характер, хотя полностью не исключается. Сходные данные о высокой клинической эффективности ППВ-23 у больных РА, получающих МТ, продемонстрированы в работе E. Coulson и соавт. [10], где у невакцированных пациентов риск развития пневмонии был в 9,7 раза выше, чем у вакцинированных. Напротив, японские авторы в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали отсутствие протективной роли ППВ-23 в отношении риска развития пневмонии у больных РА [11]. Отметим, что сопоставление

данных по клинической эффективности ППВ-23 у больных РЗ является весьма сложной задачей из-за единичных исследований, что, вероятно, можно объяснить необходимостью сложного дизайна, больших когорт и длительных периодов наблюдения.

Согласно проведенному нами исследованию, у большинства больных РЗ вакцинация ППВ-23 была достаточно иммуногенной, что сопоставимо с данными систематического обзора [6]. Монотерапия МТ или иФНО- α и комбинированная терапия МТ+иФНО- α статистически значимо не влияли на формирование поствакцинальных пневмококковых АТ. Сходные результаты об отсутствии существенного блокирующего влияния МТ на поствакцинальный ответ представили и другие авторы [12, 13]. Вместе с тем, по данным ряда исследователей, прием МТ ассоциировался с менее выраженным иммунным ответом на ППВ-23 [14–18]. Что касается монотерапии иФНО- α , то, по данным большинства авторов, статистически значимое ингибирующее влияние препаратов этой группы на иммуногенность ППВ-23 отсутствует [14, 18–20].

Наименьшее число «ответчиков» на ППВ-23 отмечено среди больных СКВ и РА, получавших анти-В-клеточную терапию, что соответствует наблюдениям других исследователей [12, 18, 21].

ГК в любых дозах не оказывали статистически значимого влияния на поствакцинальный ответ. Вместе с тем, по данным L. Fischer и соавт. [22], терапия низкими дозами ГК не оказывала ингибирующего влияния на иммуногенность ППВ-23, в отличие от длительного лечения высокими дозами ГК.

Из-за небольшого числа наблюдений мы не оценивали влияние других противоревматических препаратов на иммунный ответ. Рассмотрение этого вопроса станет предметом наших будущих исследований.

Что касается влияния возраста на иммуногенность ППВ-23, большее число «ответчиков» отмечено в возрастной группе больных РЗ младше 50 лет, что согласуется с данными других авторов и может быть объяснено иммуносенесценцией [23].

Согласно проведенному исследованию, высокая и умеренная активность РЗ на момент вакцинации не оказывала существенного влияния на иммуногенность ППВ-23. Примечательно, что среди больных СКВ самый большой процент «ответчиков» наблюдался при более высокой активности болезни. Данный факт, вероятно, можно объяснить тем, что пациентам с низкой активностью и в ремиссии уже была проведена мощная иммуносупрессивная терапия (в первую очередь, анти-В-клеточная), что и послужило причиной снижения поствакцинального ответа. В доступной литературе мы не нашли подтверждение или опровержение полученных нами данных.

Наибольшим камнем преткновения в проблеме вакцинации у больных РЗ являются вопросы безопасности с точки зрения как развития нежелательных явлений (НЯ), так и влияния на активность и течение РЗ. Согласно проведенному исследованию, у большинства (60,2%) больных РЗ не были зарегистрированы ни системные, ни местные НЯ. Все развившиеся поствакцинальные реакции купировались либо самостоятельно, либо на фоне непродолжительной симптоматической терапии. Также не отмечено статистически значимого негативного влияния ППВ-23 на активность и течение РЗ: частота обострений после вакцинации составила 0,8%; развития новых аутоиммунных расстройств не зарегистрировано. Полученные нами данные об оптимальном профиле безопасности пневмококковой вакцинации у больных РЗ согласуются с накопленным мировым опытом, в т. ч. обобщенным в рекомендациях EULAR и ACR [6, 7, 8, 24].

Заключение

Опыт ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой убедительно свидетельствует о достаточной клинической эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 у больных РА,

АС, ПсА и СКВ, что позволяет рекомендовать иммунизацию этой вакциной подавляющему большинству пациентов. Безусловно, требуются дальнейшие крупномасштабные исследования с целью изучения клинической эффективности ППВ-23, влияния различных противоревматических препаратов на иммуногенность указанной и других пневмококковых вакцин, определения оптимальной тактики применения вакцинации и временных интервалов для ревакцинации.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (№ государственного задания РК 125020301268-4).

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. Белов БС, Буханова ДВ, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Проблема инфекций нижних дыхательных путей в ревматологии: актуальность и пути решения. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):58-66. [Belov BS, Bukhanova DV, Tarasova GM, Muravyeva NV. The problem of lower respiratory tract infections in rheumatology: Relevance and ways of solution. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(6):58-66 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-6-58-66
2. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Соловьев СК, Ананьева ЛП, Попкова ТВ, и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Медицинский совет*. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Soloviev SK, Ananyeva LP, Popkova TV, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Medical Council*. 2019;(9):86-91 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-86-91
3. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Коротаева ТВ, Глухова СИ. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска. *Современная ревматология*. 2023;17(4):64-70. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Korotaeva TV, Glukhova SI. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: Frequency, structure and risk factors. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):64-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-64-70
4. Авдеев СН, Алыева МХ, Баранов АА, Бикмиева АВ, Брико НИ, и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации. *Профилактическая медицина*. 2023;26(9-2):3-23. [Avdeev SN, Alyeva MN, Baranov AA, Bikmieva AV, Briko NI, et al. Federal clinical guidelines on vaccination of pneumococcal infection in children and adults. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(9-2):3-23 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed2023260923
5. Wakabayashi A, Ishiguro T, Takaku Y, Miyahara Y, Kagiya N, Takayanagi N. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201799. doi: 10.1371/journal.pone.0201799
6. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveldet FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open*. 2019;5:e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035
7. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
8. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(3):333-348. doi: 10.1002/art.42386
9. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, Agmon-Levin N, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): A systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041
10. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, Heycock C, Rynne M, Kelly C. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1289-1291.
11. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):15. doi: 10.1186/s13075-016-1207-7
12. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034
13. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3
14. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jöns-son G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal

- polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106-111. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
15. O'Dell JR, Gilg J, Palmer W, Haire C, Klassen L, Moore G. Pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 1996;2(2):59-63. doi: 10.1097/00124743-199604000-00001
 16. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1356-1361.
 17. Rasmussen SL, Fuursted K, Nielsen KA, Laurberg NP, Sørensen MB, Fagerberg SK, et al. Pneumococcal antibody protection in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases with varying vaccination status. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):353-360. doi: 10.1080/03009742.2020.1732459
 18. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):1016-1026. doi: 10.1002/acr.22246
 19. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007;34(2):272-279.
 20. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: Results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol*. 2014;41(4):648-657. doi: 10.3889/jrheum.130945
 21. Nived P, Jönsson G, Settergren B, Einarsson J, Olofsson T, Jørgensen CS, et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):36. doi: 10.1186/s13075-020-2124-3
 22. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist CA, Laffitte E, Gabay C, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – A longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):151. doi: 10.1186/s13075-015-0663-9
 23. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol*. 2007;34(5):952-957. doi: 10.1186/s13075-015-0663-9
 24. Nakafero G, Grainge MJ, Card T, Mallen CD, Nguyen Van-Tam JS, Abhishek A. Uptake and safety of pneumococcal vaccination in adults with immune-mediated inflammatory diseases: A UK wide observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;64(3):962-968. doi: 10.1093/rheumatology/keae160

Белов Б.С. ORCID: <https://0000-0001-7091-2054>

Муравьева Н.В. ORCID: <https://0000-0003-4327-6720>

Баранова М.М. ORCID: <https://0000-0002-5264-337X>

Тарасова Г.М. ORCID: <https://0000-0001-9933-5350>

Сергеева М.С. ORCID: <https://0000-0002-9352-9215>

Черкасова М.В. ORCID: <https://0000-0002-3246-1157>

Верижникова Ж.Г. ORCID: <https://0000-0002-4829-5210>

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

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

Особенности нарушений метаболизма железа и вклад анемии в развитие утомляемости у пациентов с активным ревматоидным артритом

Е.А. Галушко¹, А.С. Семашко¹, Е.Г. Зоткин¹, А.М. Лиля^{1,2}

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

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

Контакты: Галушко Елена Андреевна, egalushko@mail.ru
Contacts: Elena Galushko, egalushko@mail.ru

Поступила 16.02.2024
Принята 29.04.2025

Цель исследования – анализ взаимосвязи нарушений метаболизма железа с величиной основных параметров, оцениваемых пациентами (PROs, patients reported outcomes) – утомляемости, боли, функциональных ограничений и качества жизни, а также влияния генеза анемии на эффективность терапии у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включено 108 пациентов с РА (DAS28 (Disease Activity Score 28) – 5.0 ± 1.2), последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Диагноз анемии ставили по критериям Всемирной организации здравоохранения. Характер нарушений метаболизма железа верифицировался по уровню сывороточного гепсидина. Анемия хронического воспаления (АХВ) диагностировалась при повышении уровня гепсидина выше референсных значений (>120 пг/мл), железодефицитная анемия (ЖДА) – у пациентов с уровнем гепсидина ниже 40 пг/мл. Всем пациентам проводилась оценка утомляемости по опроснику FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), функциональных нарушений по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и качества жизни по EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions).

Результаты. Частота анемии у пациентов с активным РА составила 46%. У 27 из 46 пациентов с анемией была диагностирована АХВ, у 19 – ЖДА. При обоих типах нарушения метаболизма железа пациенты были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, числу припухших суставов, интенсивности боли, индексам HAQ и FACIT-F. Однако при АХВ число болезненных суставов, DAS28, скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка были выше, чем при ЖДА. Пациенты с АХВ имели также худшие показатели качества жизни по EQ-5D. При ЖДА выявлена корреляция утомляемости с HAQ ($r=-0.49$; $p=0.04$) и с уровнем гемоглобина ($r=0.49$; $p=0.04$). При АХВ утомляемость коррелировала с EQ-5D ($r=-0.61$; $p=0.02$) и с HAQ ($r=0.71$; $p=0.00$). Только при АХВ утомляемость коррелировала с концентрацией интерлейкина 6 ($r=0.6$; $p=0.01$). У пациентов с активным РА и ЖДА почти в два раза чаще, чем при АХВ, определялась выраженная утомляемость (33% и 18% соответственно). Не было утомляемости при АХВ в 37%, при ЖДА – в 28% случаев. Среди пациентов с анемией, имеющих неэффективность двух и более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), частота ЖДА составила 75%.

Выводы. Существенный вклад в выраженную утомляемость при активном РА вносит сопутствующая ЖДА, которая плохо диагностируется врачами из-за схожести ее клинических проявлений с симптоматикой АХВ. У пациентов с ЖДА в три раза чаще встречается неэффективность двух и более ГИБП/таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, чем при АХВ.

Ключевые слова: гепсидин, анемия, труднолечимый пациент, ревматоидный артрит

Для цитирования: Галушко ЕА, Семашко АС, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Особенности нарушений метаболизма железа и вклад анемии в развитие утомляемости у пациентов с активным ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):386–392.

FEATURES OF IRON METABOLISM DISORDERS AND THE CONTRIBUTION OF ANEMIA TO THE DEVELOPMENT OF FATIGUE IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

Elena A. Galushko¹, Anna S. Semashko¹, Evgeniy G. Zotkin¹, Aleksander M. Lila^{1,2}

The aim of the study – to analyze the relationship between iron metabolism disorders and the assessment of the main patient-reported outcomes (PROs) – fatigue, pain, functional limitations and quality of life, as well as the influence of anemia genesis on the effectiveness of therapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The study included 108 patients with RA (DAS28 (Disease Activity Score 28) – 5.0 ± 1.2) who were sequentially admitted for inpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The diagnosis of anemia was made according to World Health Organization criteria. The nature of iron metabolism disorders was verified by the level of serum hepcidin. Anemia of chronic inflammation (AI) was classified with an increase in hepcidin levels above reference values (>120 pg/ml), iron deficiency anemia (IDA) was diagnosed in patients with hepcidin levels below 40 pg/ml. All patients underwent PROs assessment using FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) – fatigue level, HAQ (Health Assessment Questionnaire) – functional impairment level, EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions) – patient's quality of life.

Results. The incidence of anemia in patients with active RA was 46%. Among patients with anemia ($n=47$), isolated AI was diagnosed in 54% of cases ($n=27$). IDA was detected in 19 (37%) patients. In both types of iron metabolism disorders, the patients were comparable in age, duration of the disease, swollen joint count (SJC), patient's pain level, HAQ and FACIT-F. Significant differences were obtained in terms of tender joint count (TJC; 6.0 [4.0; 9.0] and 9.0 [6.0; 14.0], DAS28 index (5.1 ± 1.0 and 5.9 ± 1.1), respectively. Fatigue correlated with HAQ ($r=-0.49$; $p=0.04$) and hemoglobin levels ($r=0.49$) in IDA ($p=0.04$). In AI, the fatigue level correlated with EQ-5D ($r=-0.61$; $p=0.02$) and with HAQ ($r=0.71$; $p=0.00$). Only in AI did fatigue correlate with IL-6 ($gll-6=0.6$; $r=0.6$; $p=0.01$). In patients with active RA and IDA, severe fatigue was almost twice as common as in AI (33% and 18%, respectively). There was no fatigue with AI in 37%, with IDA – in 28% of cases. Among patients with anemia who had

a change of two classes of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs)/targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), the incidence of IDA was 75%.

Conclusions. Concomitant IDA makes a significant contribution to severe fatigue in active RA, which is poorly diagnosed by doctors due to the similarity of clinical manifestations with AI. It is patients with IDA who are three times more likely to have the change of two classes of bDMARDs/tsDMARDs compared with AI.

Key words: hepcidin, anemia, difficult-to-treat patient, rheumatoid arthritis

For citation: Galushko EA, Semashko AS, Zotkin EG, Lila AM. Features of iron metabolism disorders and the contribution of anemia to the development of fatigue in patients with active rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):386–392 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-386-392

В течение последних десятилетий отмечается устойчивая тенденция к изучению сопутствующей патологии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе при ревматоидном артрите (РА) [1]. Этот интерес, в первую очередь, связан с тем, что, несмотря на совершенствование тактики лечения с использованием синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в рутинной клинической практике у части пациентов не всегда удается достичь ремиссии или низкой активности заболевания [2, 3]. Доказано, что сопутствующая патология может оказывать неблагоприятное влияние не только на течение основного ИВРЗ вне зависимости от активности воспалительного процесса, но также на качество жизни и утомляемость [1, 4, 5].

Утомляемость – распространенная и зачастую недооцененная проблема больных РА, особенно при оценке эффективности терапии. В 2023 г. были опубликованы рекомендации рабочей группы Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) для диагностики и лечения утомляемости, а также представлена дальнейшая программа исследований в этой области [6]. Сложность данного вопроса состоит в том, что, с одной стороны, до сих пор не существует четкого определения этого термина, а с другой стороны, утомляемость является одним из наиболее сложно диагностируемых и трудно поддающихся лечению симптомов, которые ведут к неудовлетворенности пациентов проводимой терапией [2, 6].

По данным ряда исследований, утомляемость встречается почти у половины всех пациентов с РА [4, 5, 7, 8]. Согласно современной точке зрения, патогенез утомляемости – это многофакторный процесс, в который вовлечены многие биологические, физиологические и психосоциальные факторы, такие как центральная регуляция, воспаление, нарушения метаболизма, боль и тревога и др. [5, 6]. Предполагают, что развитию утомляемости способствуют несколько патогенетических механизмов, при этом вклад каждого фактора различается у разных пациентов.

Воспаление является наиболее часто изучаемым патогенетическим фактором, лежащим в основе утомляемости при РА. Тяжесть утомляемости связана с увеличением концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α , которые, в свою очередь, играют ведущую роль в патогенезе заболевания [7, 9].

Следует отметить, что утомляемость, сопровождающая ИВРЗ, не только зависит от продолжающегося воспаления и его тяжести, но также может быть связана с анемией [10, 11]. При РА анемия является одним из наиболее частых коморбидных состояний, которое встречается у 30–70% пациентов при неэффективности проводимой терапии [10, 12, 13].

Анемия при РА обычно классифицируется как анемия хронического воспаления (АХВ) и характеризуется функциональным дефицитом железа и/или его вторичным депонированием в тканях, возникающим в ответ на активный воспалительный процесс [13–15]. Однако часто снижение уровня гемоглобина у таких больных может быть обусловлено не только воспалением, но и сопутствующей патологией, связанной с истинным дефицитом железа [10, 11, 16] – железodefицитной анемией (ЖДА). Как показывает клиническая практика, врачи не всегда различают эти два состояния, которые сопровождаются нарушениями метаболизма железа с разными патогенетическими механизмами, но имеют схожие стандартные биохимические признаки [11, 15].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилось изучение особенностей нарушения обмена железа и определения вклада анемии хронического воспаления и железodefицитной анемии в развитие и выраженность утомляемости у пациентов с активным ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование были включены 108 пациентов с активным РА, последовательно госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У всех больных, включенных в исследование, отмечалась неэффективность предшествующей терапии БПВП, ГИБП и/или таргетными синтетическими БПВП (тсБПВП). Набор пациентов осуществлялся путем сплошной выборки.

Критериями невключения были тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, наличие острого или хронического кровотечения за предшествующий месяц, диагноз гемолитической или В12-дефицитной/фолиеводефицитной анемии, а также ремиссия или низкая активность РА.

Критерии анемии соответствовали рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л для женщин и ниже 130 г/л для мужчин.

Характер нарушений метаболизма железа верифицировался в соответствии с разработанным в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой алгоритмом [17]. Диагноз изолированной АХВ ставился при повышении уровня гепсидина выше референсных значений (более 120 пг/мл), ЖДА диагностировалась у пациентов с уровнем гепсидина ниже референсных значений (менее 40 пг/мл). Пациенты со смешанным генезом анемии (сочетание АХВ и ЖДА; $n=4$) были исключены из дальнейшего анализа.

Среди обследованных пациентов с диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)/EULAR 2010 г., преобладали лица женского пола (90,7%);

возраст больных варьировал от 18 до 76 лет (в среднем $48,7 \pm 15,1$ года); общая длительность заболевания – от 3 месяцев до 38 лет, медиана – 9,5 [4,0; 17,0] года. Среднее значение DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка) в группе составило $5,0 \pm 1,2$, медиана SDAI (Simplified Disease Activity Score) – 15,2 [10,1; 21,3], CDAI (Clinical Disease Activity Score) – 13,3 [9,2; 18,0], числа болезненных суставов (ЧБС) – 8 [5; 10], числа припухших суставов (ЧПС) – 5 [2; 7], длительности утренней скованности – 60 [30; 120] мин, боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 [50; 70] мм, общей оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП) – 60 [50; 70] мм, общей оценки активности болезни врачом (ООАВ) – 60 [50; 70] мм. Большинство больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ; 73,8%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 66,7%). Развернутая стадия заболевания диагностирована у 73 (67,6%); 2-я рентгенологическая стадия – у 55 (50,9%), 3-я рентгенологическая стадия – у 28 (25,9%), 4-я рентгенологическая стадия – у 18 (16,7%) больных. У 77 (71,3%) пациентов отмечался преимущественно II функциональный класс заболевания.

У всех больных оценивались функциональные нарушения по HAQ (Health Assessment Questionnaire), качество жизни по EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions), а также утомляемость по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) [18].

У всех больных определяли концентрацию основного регулятора метаболизма железа – гепсидина – в сыворотке крови методом прямого иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов Quantikine ELISA, а также уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α – методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов Raybiotech.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что частота анемии у больных РА с высокой воспалительной активностью и неэффективностью предшествующей терапии составила 46%.

Пациенты с анемией при сопоставимой клинической картине и длительности болезни имели более высокую активность заболевания за счет повышения острофазовых маркеров (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ) и ЧПС (табл. 1). Оценка качества жизни, боли и функционального статуса не выявила различий. Однако при наличии анемии отмечалась более выраженная утомляемость по опроснику FACIT-F, чем у больных без анемии ($27,2 \pm 11,4$ и $31,5 \pm 9,8$ балла соответственно), что может быть связано не только с активностью воспалительного процесса, но и, собственно, с уровнем гемоглобина как фактором риска.

Концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) и гепсидина (табл. 1) у пациентов с анемией и с нормальным уровнем гемоглобина существенно не различалась. Однако обращает на себя внимание медиана содержания гепсидина у больных РА с анемией и без анемии. Несмотря на более выраженную активность воспалительного процесса при анемии, средний уровень гепсидина был

Таблица 1. Характеристика больных с анемией и без анемии

Показатели	Группа с анемией (n=46)	Группа без анемии (n=58)	p
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,5 [39,0; 59,0]	52,0 [38,0; 60,0]	0,59
Пол, n (%):			
– мужчины	2 (4,0%)	8 (13,8%)	0,08
– женщины	28 (96,0%)	50 (86,2%)	
Длительность болезни (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [4,0; 17,0]	9,0 [4,0; 19,0]	0,48
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 13]	8 [4; 10]	0,10
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	4 [2; 6]	0,03
Боль по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 70,0]	60,0 [40,0; 70,0]	0,08
DAS28, M \pm σ	5,4\pm1,1	4,6\pm1,1	<0,01
Индекс HAQ, M \pm σ	1,5 \pm 0,8	1,4 \pm 0,7	0,32
Индекс EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,4; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,20
FACIT-F, M \pm σ	27,2\pm11,4	31,5\pm9,8	0,04
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,0 [16,0; 56,0]	13,0 [9,0; 19,0]	<0,01
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,7 [3,3; 28,8]	3,2 [1,1; 10,1]	<0,01
Гемоглобин (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	109,5 [100,0; 114,0]	133,0 [127,0; 139,0]	<0,01
Гепсидин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	45,0 [12,2; 165,7]	115,0 [27,2; 188,8]	0,20
ИЛ-6 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,6 [0,9; 74,7]	4,9 [0,6; 39,9]	0,84
ФНО- α (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,001 [0,001; 75,8]	0,001 [0,001; 0,01]	0,32

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQol-5 Dimensions; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО- α – фактор некроза опухоли α

Таблица 2. Характеристика пациентов с железодефицитной анемией и анемией хронического воспаления

Показатели	ЖДА (n=19)	АХВ (n=27)	p
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	47,6±13,4	49,0±17,8	0,77
Длительность болезни (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,0 [4,0; 19,0]	8,0 [3,5; 14,5]	0,09
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 9,0]	9,0 [6,0; 14,0]	0,04
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [3,0; 12,0]	6,0 [3,0; 8,0]	0,63
Боль по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 70,0]	60,0 [55,0; 70,0]	0,99
DAS28, M±σ	5,1±1,0	5,9±1,1	0,04
Индекс HAQ, M±σ	1,2±0,8	1,7±0,7	0,08
Индекс EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,0; 0,6]	0,05
Индекс FACIT-F, M±σ	27,6±11,1	26,9±12,6	0,86
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,0 [14,0; 33,0]	56,0 [23,5; 79,5]	0,04
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,7 [3,1; 14,1]	29,5 [4,6; 45,4]	0,05

Примечание: ЖДА – железодефицитная анемия; АХВ – анемия хронического воспаления; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQol-5 Dimensions; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

на нижней границе нормы, что может характеризовать неоднородность данной группы.

У 27 из 46 пациентов с анемией была диагностирована изолированная АХВ, у 19 – ЖДА. При обоих типах нарушения метаболизма железа больные (табл. 2) были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, ЧПС, интенсивности боли, индексам HAQ и FACIT-F. Однако при АХВ ЧБС, DAS28, уровень СОЭ и СРБ были выше, чем при ЖДА. Пациенты с АХВ имели также худшие показатели качества жизни по EQ-5D.

У пациентов с активным РА и сопутствующей ЖДА отмечаются сильная отрицательная корреляция утомляемости с нарушением функции по HAQ ($r=-0,49$; $p=0,04$) и сильная положительная корреляция с уровнем гемоглобина ($r=0,49$; $p=0,04$). При АХВ выявлена сильная отрицательная корреляционная связь утомляемости с качеством жизни по EQ-5D ($r=-0,61$; $p=0,02$) и положительная – с уровнем функциональных нарушений по HAQ ($r=0,71$; $p=0,00$). Также наблюдалась положительная корреляционная связь

утомляемости с уровнем ИЛ-6 ($r=0,6$; $p=0,01$); с концентрацией ФНО-α такой связи не выявлено.

При АХВ, характеризующейся высоким уровнем гепсидина, несколько чаще встречалась умеренная утомляемость. В то же время при истинном дефиците железа (ЖДА) выраженная утомляемость выявлялась почти в два раза чаще, чем при АХВ (в 33% и 18% случаев соответственно). При нормальном уровне гемоглобина чаще встречалась умеренная утомляемость (рис. 1).

Оценка эффективности проведенного лечения показала, что пациенты с анемией и без таковой были сопоставимы по частоте выявления предшествующей неэффективности БПВП (64,0% и 74,2%), а также одного тсБПВП и/или ГИБП (12,0% и 15,5% соответственно). Различия были выявлены только среди пациентов с предшествующей неэффективностью двух или более тсБПВП и/или ГИБП (24,0% и 10,3% соответственно; $p<0,05$). Среди пациентов с анемией, имеющих неэффективность двух и более ГИБП, частота ЖДА составила 75%, а на долю АХВ пришлось 25%.

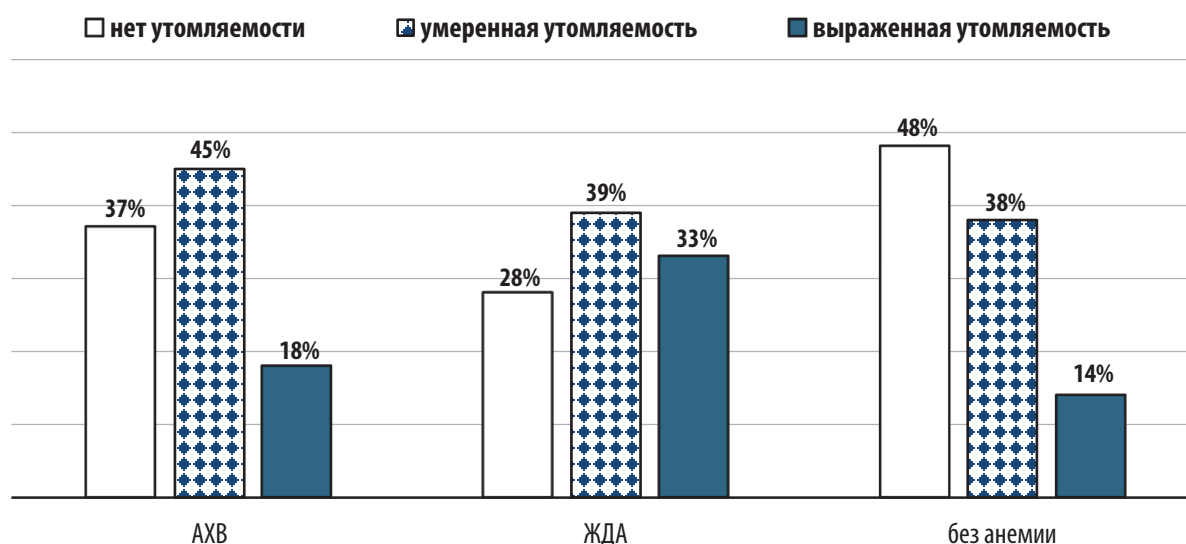


Рис. 1. Распределение утомляемости в зависимости от нарушений метаболизма железа: АХВ – анемия хронического воспаления; ЖДА – железодефицитная анемия

Обсуждение

В последнее время все больше внимания уделяется персонализации тактики лечения, которая разрабатывается с участием пациентов [3, 5, 19, 20]. И это не случайно, поскольку оценка параметров самим пациентом является одним из критериев эффективности проводимой терапии. [2, 6, 7]. Как показали многочисленные исследования, она не только определяется клиническими особенностями собственно ревматоидного воспаления, но во многом может зависеть от имеющихся сопутствующих заболеваний [2, 4, 21], которые могут влиять на оценку пациентом симптоматики болезни, что приводит к завышению показателей активности РА [2, 19, 22, 23].

В нашем исследовании главным оцениваемым фактором, входящим в число PROs, являлась утомляемость как клинический симптом сопутствующей анемии, а также активности основного заболевания. У наших пациентов с активным РА анемия диагностировалась в 46% случаев, что соответствует данным литературы [12–14]. При этом стоит обратить внимание, что в данное исследование специально не включались пациенты с тяжелой сопутствующей кардиологической патологией, патологией почек и онкологическими заболеваниями, а также с признаками гемолитической анемии и предшествующим кровотечением. С учетом того, что утомляемость имеет многофакторный генез, при проведении анализа данных мы допускали определенные ограничения, поскольку нельзя было исключить влияние целого ряда иных факторов (кардиологических, неврологических, эндокринных, психоэмоционального состояния пациентов и др.), влияющих на результаты анкетирования [5, 20].

Полученные результаты подтвердили данные литературы [15, 18, 19, 23] о том, что при анемии уровень утомляемости выше, чем без анемии. Однако пациенты с анемией имели более высокую активность заболевания, чем больные с нормальным уровнем гемоглобина, что не исключает вклада активности воспалительного процесса в развитие утомляемости.

Характерными отличиями проведенного исследования от полученных ранее данных [11, 14, 22] являлись определение связи особенностей нарушения метаболизма железа с генезом анемии и оценка их влияния на выраженность утомляемости. Оказалось, что при активном РА у пациентов с анемией только в половине случаев (54%) была диагностирована изолированная АХВ как проявление активности воспалительного процесса, а у каждого третьего пациента — ЖДА, требующая дополнительного назначения препаратов железа в рамках лечения сопутствующей патологии. Дефицит железа является очень распространенным, но часто упускаемым из виду состоянием, особенно у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями. Это очень важное сопутствующее заболевание, которое объясняет неблагоприятные исходы, длительную госпитализацию и плохое качество жизни этих пациентов [10, 11, 14].

Несмотря на отсутствие различий по медиане счета FACIT-F, распределение по выраженности утомляемости различалось в зависимости от характера нарушений метаболизма железа. Так, при АХВ немного чаще встречалась умеренная утомляемость, а при истинном дефиците железа (ЖДА) почти в два раза чаще, чем при АХВ, выявлялась выраженная утомляемость (в 33% и 18% случаев соответственно).

Обращают на себя внимание выявленные разнонаправленные изменения уровня утомляемости с другими показателями, входящими в число PROs, в зависимости от характера нарушений метаболизма железа. Так, у пациентов с наличием сопутствующей ЖДА было выше ЧБС (при одинаковой интенсивности боли по ВАШ), а выраженность утомляемости коррелировала с уровнем гемоглобина (чем ниже его уровень, тем ниже значения по опроснику FACIT-F) и функциональными нарушениями. При АХВ выраженность утомляемости, наоборот, отрицательно коррелировала с функциональными нарушениями (чем меньше утомляемость, тем выше значения НАQ), что требует дальнейшего изучения. Одним из обоснований результатов исследования может быть гипотеза о том, что длительная хроническая анемия с дефицитом железа (даже легкой степени) без должной терапии приводит к гипоксии тканей, что утяжеляет течение хронического воспалительного заболевания [10, 22] за счет нарушения процессов, связанных с делением, ростом и запрограммированной смертью клеток, а также с повышением синтеза коллагена и других компонентов фиброзного матрикса [11, 15].

Утомляемость, обусловленная воспалительной активностью основного заболевания, более существенно сказывалась на качестве жизни пациентов [6, 8, 20]. Эту точку зрения подтверждают результаты анализа данных опросника EQ-5D при ЖДА и АХВ. При ЖДА показатель качества жизни был выше, чем при АХВ. При этом у пациентов с АХВ при одинаковых значениях медианы были другие показатели по 25-му перцентилю, что обусловлено более частым получением отрицательного ответа на поставленные вопросы, свидетельствующем о более низком качестве жизни как проявлении более тяжелого течения болезни.

Также, в отличие от ЖДА, при АХВ была выявлена сильная положительная корреляция утомляемости с уровнем ИЛ-6, что подтверждает плеiotропность действия данного цитокина, не только играющего одну из ключевых ролей в поддержании хронического воспаления и в нарушениях метаболизма железа, но и оказывающего «системное» действие, повышающее риск возникновения усталости при РА [9, 24]. Так, в работе Т.А. Лисицыной и соавт. [9], было показано, что утомляемость является симптомом основного заболевания и проявлением системной воспалительной активности, а провоспалительные цитокины могут выполнять роль биологических маркеров утомляемости. Авторы отметили, что боль и утомляемость наряду с расстройствами тревожно-депрессивного спектра являются частыми проявлениями хронического иммуновоспалительного процесса, сопровождающегося повышением концентрации провоспалительных цитокинов.

Наиболее важным результатом, полученным в ходе настоящего исследования, является оценка анамнестических данных по эффективности терапии в изучаемых когортах пациентов с активным РА. Было продемонстрировано, что именно дефицит железа с развитием ЖДА, а не АХВ оказывает наибольшее влияние на оценку параметров пациентом, что приводит к необоснованной смене терапии. Именно у пациентов с ЖДА в три раза чаще встречалась неэффективность двух и более ГИБП/тсБПВП по сравнению с АХВ. Полученные результаты подтверждают данные многочисленных исследований, которые

показывают, что пациенты с РА и сопутствующей патологией имеют более высокие показатели активности заболевания и с меньшей вероятностью достигают цели лечения (ремиссии или низкой активности болезни), чем больные РА без сопутствующих болезней [2, 4, 25].

Заключение

Таким образом, у пациентов с активным РА и анемией утомляемость имеет многофакторный патогенез и связана, помимо активности воспалительного процесса, в том числе и с нарушениями метаболизма железа. Полученные результаты демонстрируют, что сопутствующая ЖДА, плохо диагностируемая врачами из-за схожести клинических проявлений с АХВ, вносит значительный

вклад в развитие и в выраженность утомляемости, а также может влиять на оценку эффективности терапии.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме № 125020301268-4.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. 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
2. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;1(81):20-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973
3. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
4. Busby AD, Wason J, Pratt AG, Young A, Isaacs JD, Nikiphorou E. The role of comorbidities alongside patient and disease characteristics in long-term disease activity in RA using UK inception cohort data. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4297-4304. doi: 10.1093/rheumatology/keac139
5. Davies K, Dures E, Ng WF. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: Current knowledge and areas for future research. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;11(17):651-664. doi: 10.1038/s41584-021-00692-1
6. Dures E, Farisoğulları B, Santos EJM, Molto A, Feldthausen C, Harris C, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(10):1260-1267. doi: 10.1136/ard-2023-224514
7. Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: An international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):409-415. doi: 10.1007/s10067-015-3035-6
8. Yoshida K, Lin TC, Wei MY, Malspeis S, Chu SH, Camargo CA Jr, et al. Roles of postdiagnosis accumulation of morbidities and lifestyle changes in excess total and cause-specific mortality risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(2):188-198. doi: 10.1002/acr.24120
9. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Зельгин АЕ, Новиков АА, и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):261-266. [Lisitsyna TA, Veltichev DU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zeltin AE, Novikov AA, et al. Pro-inflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-266 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
10. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-1078. doi: 10.1002/ajh.24820
11. Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, Ozawa S, Takere J, Henry D, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 2017;92(1):88-93. doi: 10.1002/ajh.24595
12. Мазуров ВИ, Ли́ла АМ. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. *Медицинский академический журнал*. 2001;1:58-65 [Mazurov VI, Lila AM. Features of anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Medical Academic Journal*. 2001;1:58-65 (In Russ.)].
13. Галушко ЕА, Беленький ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;5(50):98-105. [Galushko EA, Belenky DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;5(50):98-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1189
14. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500
15. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):135. doi: 10.3390/ph11040135
16. Corrado A, Di Bello V, d'Onofrio F, Maruotti N, Cantatore FP. Anti-TNF- α effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(3):302-307. doi: 10.1177/0394632017714695
17. Семашко АС, Ли́ла АМ, Галушко ЕА, Гордеев АВ, Зоткин ЕГ. Применение гепсидина в качестве маркера для диагностики характера анемии у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2023;17(6):59-64. [Semashko AS, Lila AM, Galushko EA, Gordeev AV, Zotkin EG. The use of hepcidin as a marker for diagnosing the type of anemia in patients with high activity of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):59-64 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-59-64
18. Асеева ЕА, Соловьев СК, Никишина НЮ, Койлубаева ГМ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой, по данным российской когорты РЕНЕССАНС. *Современная ревматология*. 2020;14(4):23-30. [Aseeva EA, Solovyev SK, Nikishina NY, Koilubaeva GM, Lisitsyna TA, Nasonov EL. The problem of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus according to the data on a Russian RENAISSANCE cohort. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):23-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-23-30

19. 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
20. van Hoogmoed D, Franssen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1294-1302. doi: 10.1093/rheumatology/keq043
21. Radner H. How to improve care for patients with RA and comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):607-608. doi: 10.1038/s41584-020-00504-y
22. Sun Y, Liu J, Xin L, Wen J, Zhou Q, Chen X, et al. Factors influencing the Sharp score of 1057 patients with rheumatoid arthritis and anemia: A retrospective study. *J Int Med Res*. 2022;50(3):3000605221088560. doi: 10.1177/03000605221088560
23. Silva CFR, Duarte C, Ferreira RJO, Santos E, da Silva JAP. Depression, disability and sleep disturbance are the main explanatory factors of fatigue in rheumatoid arthritis: A path analysis model. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):314-321. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hkhbad
24. Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зоннова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олоклизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: Results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
25. Radner H, Yoshida K, Frits M, Iannaccone C, Shadick NA, Weinblatt M, et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2076-2084. doi: 10.1093/rheumatology/kev239

Галушко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

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

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

Труднолечимый ревматоидный артрит: анализ результатов когортного исследования

И.В. Пожаров^{1,2}, Е.В. Жилиев^{2,3,4}, М.М. Ильясова¹, Е.С. Акимова⁵, А.А. Клименко^{2,5}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

³АО «Европейский медицинский центр» 129090, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 35

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁵ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» 117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8

117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8

117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8

117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8

Цель исследования – выявить предикторы резистентности ревматоидного артрита (РА) к лечению и изучить ее связь с предшествовавшей лекарственной терапией.

Материал и методы. Проведено когортное исследование, основанное на ретроспективном анализе данных медицинской документации 8985 госпитализаций круглосуточного стационара (с 04.2018 по 03.2024) и 25071 госпитализации в дневной стационар (с 01.2014 по 03.2024). Выделено 1090 пациентов с достоверным диагнозом РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1987 г. или ACR/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. В итоговое исследование включено 564 пациента. Пациенты разделены на две подгруппы: труднолечимые (ТрЛ; $n=133$ (12,2%)) – с неэффективностью/непереносимостью не менее 2 различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)/ингибиторов Янускиназы (иЯК); нетруднолечимые (неТрЛ; $n=431$ (39,5%)) – получавшие ≥ 1 ГИБП/иЯК и достигшие низкой активности заболевания (НАЗ) по DAS28-CRP/СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка/скорости оседания эритроцитов). Анализировались индивидуальные показатели пациентов, особенности течения заболевания и проводимая лекарственная терапия.

Результаты и обсуждение. Выявлен ряд потенциальных предикторов резистентности РА к лечению: ТрЛ пациенты в сравнении с неТрЛ были статистически значимо чаще позитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – в 82,3% и 69,8% случаев соответственно. Заболевание у ТрЛ пациентов в сравнении с неТрЛ развивалось в более молодом возрасте: в среднем в 37 и 46 лет соответственно. У них статистически значимо чаще развивалась эрозивная форма РА (в 88,0% и 70,7% случаев соответственно), выявлялись ревматоидные узелки (в 27,1% и 14,4% случаев соответственно) и отменялись препараты из-за нежелательных явлений (в 49,2% и 35,9% случаев соответственно). Также в группе ТрЛ в сравнении с неТрЛ отмечалось статистически значимо более позднее начало терапии метотрексатом (МТ; в среднем через 104 и 65 мес. после установления диагноза соответственно), ГИБП (через 80,0 и 38,0 мес. соответственно), чаще в качестве первого ГИБП назначались этанерцепт (в 17,4% и 8,3% случаев соответственно), инфликсимаб (в 17,4% и 1,9% случаев соответственно) и абатацепт (в 16,7% и 7,0% случаев соответственно). В качестве первого и второго ГИБП в группе ТрЛ чаще применялись ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α (в 52,8% и 24,4% случаев соответственно), никогда не использовался барицитиниб, существенно реже назначались ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 (в 19,6% и 40,6% случаев соответственно), ритуксимаб (в 6,8% и 19,6% случаев соответственно), чаще происходили переключения на другой класс ГИБП (в 72,4% и 58,6% случаев соответственно).

Заключение. Проведенный анализ позволил выделить ряд значимых предикторов резистентности к лечению РА: молодой возраст дебюта; позитивность по АЦЦП; эрозивный характер артрита; ревматоидные узелки; отмена препаратов из-за нежелательных явлений. Указанные факторы могут быть использованы для формирования групп риска. Разработанная с использованием указанных предикторов прогностическая модель может быть полезна для выявления группы риска резистентности к лечению.

Ряд факторов, связанных с лечебной тактикой, может оказывать влияние на формирование состояния резистентности к лечению РА: позднее начало лечения МТ; позднее назначение ГИБП; недостаточное использование ритуксимаба, абатацепта, ингибиторов ИЛ-6, иЯК на первых линиях терапии ГИБП/иЯК.

Ключевые слова: труднолечимый ревматоидный артрит, ремиссия, низкая активность, рефрактерность, патогенез

Для цитирования: Пожаров ИВ, Жилиев ЕВ, Ильясова ММ, Акимова ЕС, Клименко АА. Труднолечимый ревматоидный артрит: анализ результатов когортного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):393–400.

DIFFICULT-TO-TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS: ANALYSIS OF COHORT STUDY RESULTS

Ivan V. Pozharov^{1,2}, Evgeny V. Zhilyaev^{2,3,4}, Maryam M. Ilyasova¹, Elizaveta S. Akimova⁵, Alesya A. Klimentko^{2,5}

The aim of the research – to identify predictors of «difficult-to-treat» (DtT) rheumatoid arthritis (RA) and investigate its association with prior drug therapy.

Materials and methods. A cohort study based on a retrospective analysis of medical documentation data from 8985 hospitalizations at the round-the-clock inpatient facility (from 04.2018 to 03.2024) and 25071 hospitalizations at the day hospital (from 01.2014 to 03.2024) was conducted. The study included 1090 patients with a confirmed diagnosis of RA. The final study included 564 patients. Patients were divided into 2 subgroups: DtT RA ($n=133$ (12.2%)) – with the ineffectiveness/intolerance of at least 2 different disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)/biologic DMARDs (bDMARDs) (according to the European Alliance of Associations for Rheumatology criteria, 2021); non-refractory RA (non-DtT; $n=431$ (39.5%)) – treated with ≥ 1 DMARD/bDMARD and achieving low disease activity (LDA) in RA (DAS28-CRP/ESR (Disease Activity Score 28 with detection of C-reactive protein/erythrocyte sedimentation rate) $>2.6-3.2$). An assessment and comparative analysis of clinical-laboratory and instrumental data in the RF (rheumatoid factor) and non-RF groups were conducted. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute 129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 61/2, korpus 1

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

³JSC “European Medical Center” 129090, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 35
⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1
⁵City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department 117049, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 8

Контакты: Пожаров Иван Владимирович, pojarov@yandex.ru
Contacts: Ivan Pozharov, pojarov@yandex.ru

Поступила 08.07.2024
 Принята 17.06.2025

Results and discussion. DtT compared to non-DtT were significantly younger (median (Me) age – 54 and 58 years, respectively), had a longer disease duration (Me – 186 and 116 months, respectively), shorter lifespan (Me – 662 and 823 months, respectively), more often seropositive for DtT (82.0% and 74.5%, respectively) and anti-citrullinated protein antibodies (82.3% and 69.8%, respectively). The onset of RA in DtT compared to non-DtT also occurred at a younger age (37 and 46 years, respectively). DtT patients compared to non-DtT statistically significantly more frequently developed erosive RA form (88.0% and 70.7%, respectively), reached the fourth radiographic (erosive) stage (38.3% and 20.9%, respectively), had rheumatoid nodules (27.1% and 14.4%, respectively), a history of the withdrawal of medications due to adverse events (49.2% and 35.9%, respectively), less frequently achieved remission (Rem) and LDA in RA (Rem: 19.6% and 60.3%, respectively; LDA: 36.5% and 95.8%, respectively). Additionally, in the DtT group compared to the non-DtT group, a significantly later initiation of methotrexate (MT) after diagnosis (104 and 65 months, respectively), biologic therapy (80.0 and 38.0 months, respectively) was noted. Etanercept (17.4% and 8.3%, respectively), infliximab (17.4% and 1.9%, respectively), and abatacept (16.7% and 7.0%, respectively) were more frequently used as first-line treatments in the DtT group. Tumor necrosis factor α inhibitors predominated on the first two lines (52.8% versus 24.4%, respectively), baricitinib was never used, and IL-6 inhibitors were significantly less frequently used (19.6% versus 40.6% in the non-DtT group), rituximab (6.8% versus 19.6%), with more frequent switches to another drug class (72.4% and 58.6%).

Conclusion. The conducted analysis identified several significant predictors of treatment resistance in RA: young age at disease onset, positivity for ACPA, erosive nature of arthritis, presence of rheumatoid nodules, and history of the withdrawal of medications due to adverse events. These factors can be utilized for the establishment of risk groups. The prognostic model developed based on the identified predictors may be useful for determining a risk group for treatment resistance.

Additionally, several factors related to therapeutic strategies may influence the development of treatment resistance in RA: delayed initiation of DMARD therapy, late commencement of biological therapy, and insufficient use of rituximab, abatacept, interleukin 6 inhibitors, and Janus kinase (JAK) inhibitors in the early lines of therapy for bDMARD /JAK inhibitors.

Key words: difficult-to-treat rheumatoid arthritis, remission, low activity, refractoriness, pathogenesis

For citation: Pozharov IV, Zhilyaev EV, Ilyasova MM, Akimova ES, Klimenko AA. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Analysis of cohort study results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(4):393–400 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-393-400

Введение

Внедрение в клиническую практику концепции «Treat-to-target» («лечение до достижения цели»), а также постоянное увеличение числа генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иЯК) существенно улучшили результаты лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА). Однако наряду с увеличением числа назначений ГИБП/иЯК происходит ежегодное увеличение числа пациентов, рефрактерных к данной терапии. В 2018 г. термин «труднолечимый ревматоидный артрит» (difficult-to-treat rheumatoid arthritis) закрепился в официальной терминологии и получил четкое определение и критерии [1]. Это позволило унифицировать подходы к изучению данной проблемы и дало импульс для проведения обширных наблюдательных исследований [2]. Тем не менее, в настоящий момент не выработано подходов для прогнозирования и преодоления труднолечимости пациентов с РА.

Цель исследования – выявить предикторы резистентности к лечению ревматоидного артрита и изучить ее связь с предшествовавшей лекарственной терапией.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации 8985 госпитализаций круглогодичного стационара ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клини-

ческий институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) (с 04.2018 по 03.2024) и 25071 госпитализации в консультативно-диагностический центр МОНИКИ (с 01.2014 по 03.2024). Выделено 1145 пациентов с достоверным диагнозом РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1987 г. или ACR/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Исключены пациенты:

- с длительностью наблюдения менее 6 месяцев;
- не получавшие базисную терапию;
- не получавшие ГИБП или таргетные синтетические (тс) базисные противовоспалительные препараты (БПВП);
- пациенты с последующей сменой диагноза;
- пациенты, в отношении которых нельзя решить, будут ли они в дальнейшем труднолечимыми или нет, а именно леченные ГИБП/иЯК, но не достигавшие низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии РА.

В исследуемой когорте выделены три подгруппы:

- труднолечимые (ТрЛ) – с неэффективностью/непереносимостью не менее 2 различных групп ГИБП/иЯК;
- нетруднолечимые (неТрЛ) – получавшие ≥ 1 ГИБП/иЯК и НАЗ или ремиссии РА (DAS28 (Disease Activity Score 28) $\leq 3,2$);

Статистический анализ

Проанализированы клинико-лабораторные характеристики, временные параметры назначения базисной терапии, а также некоторые отдаленные результаты лечения пациентов с РА.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых >50). 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ) для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа; апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью χ^2 -критерия и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью χ^2 -критерия Пирсона с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этические аспекты проводимой работы одобрены комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского от 30.03.2023. Исследование соответствует требованиям Федерального закона о хранении и обработке персональных данных и требованиям сохранения врачебной тайны.

Результаты исследования

В исследование включено 564 пациента (рис. 1). В группе ТрЛ преобладали женщины (81,2%) трудоспособного возраста (медиана возраста – 58,0 [47,0; 66,0] лет) с развернутой клинической стадией позитивного по ревматоидному фактору (РФ; 82,0% (95% ДИ: 73,5–87,5%)) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 82,3% (95% ДИ: 74,4–88,5%)), эрозивного (88,0% (95% ДИ: 82,1–93,5%)) РА. Детальная характеристика больных представлена в таблице 1.

Предикторы резистентности к лечению (труднолечимости)

Сравнение группы неТрЛ с группой ТрЛ выявило статистически значимые различия по ряду показателей (табл. 1). У ТрЛ больных возраст дебюта РА был ниже

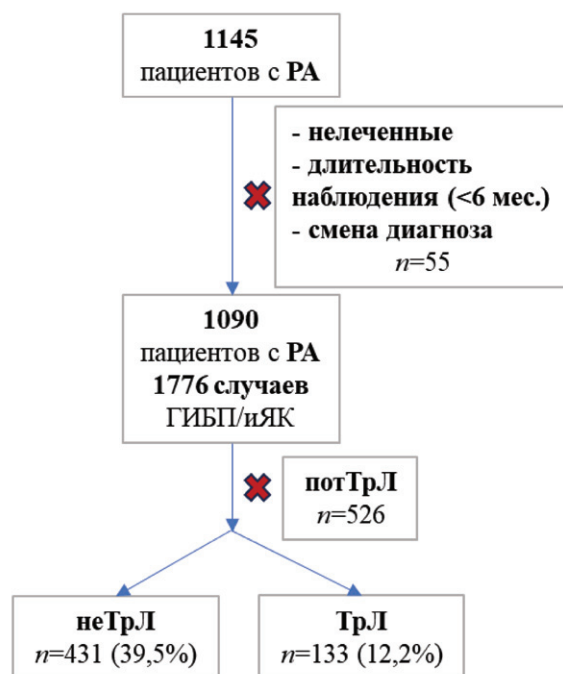


Рис. 1. Включение и распределение на подгруппы пациентов с ревматоидным артритом (РА): ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ИЯК – ингибиторы Янус-киназ; потТрЛ – группа потенциально труднолечимого РА; неТрЛ – группа нетруднолечимого РА; ТрЛ – группа труднолечимого РА

($p < 0,001$), а частота выявления АЦЦП ($p = 0,007$), эрозивного артрита ($p < 0,001$), ревматоидных узелков ($p < 0,001$), лекарственной непереносимости в анамнезе ($p = 0,008$) – выше, чем в группе неТрЛ.

Мы считаем, что указанные показатели, исходя из их природы, не могли быть результатом резистентности к лечению; следовательно, они могут рассматриваться как потенциальные предикторы труднолечимости. Методом бинарной логистической регрессии путем прямого пошагового отбора переменных была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ТрЛ в зависимости от позитивности по АЦЦП, наличия эрозий, ревматоидных узелков, отмены препаратов из-за нежелательных явлений, возраста дебюта РА. Число наблюдений составило 502. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$z = -0,88 + 1,28 \times X_{\text{Эрозивный}} + 0,72 \times X_{\text{РФ+}} - 0,034 \times X_{\text{Возраст дебюта болезни}}$$

где P – вероятность труднолечимости; $X_{\text{Эрозивный}}$ – эрозивный артрит (0 – неэрозивный, 1 – эрозивный); $X_{\text{РФ+}}$ – ревматоидные узлы (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{Возраст дебюта болезни}}$ – годы.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). При наличии эрозивного артрита шансы развития труднолечимости увеличивались в 3,6 раза – на 260% ($p < 0,001$ для связи показателя с риском резистентности к лечению в модели); при наличии ревматоидных узелков – в 2,1 раза, на 110% ($p = 0,006$). При увеличении возраста дебюта заболевания на 1 год вероятность резистентности к лечению снижалась на 2,0% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика больных (n=564)

Показатели	Группы пациентов		p	
	неТрЛ (n=431)	ТрЛ (n=133)		
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,0 [47,0; 66,0]	54,00 [44,0; 63,0]	0,017*	
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,21 [22,5; 28,9]	26,67 [23,2; 29,1]	0,237	
СКФ (мл/мин/1,73 м ²), М±σ	82,87±19,7	85,2±22,6	0,636	
Длительность болезни (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	116,0 [52,0; 208,0]	186,0 [104,0; 278,0]	<0,001*	
Возраст начала болезни (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	46,0 [33,0; 57,0]	37,0 [27,0; 48,0]	<0,001*	
Время до установления диагноза (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [2,0; 24,0]	2,00 [2,00; 12,00]	0,542	
Время до назначения БПВП (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [2,0; 48,0]	12,00 [2,00; 60,00]	0,420	
Время до назначения ГИБП (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,0 [0,0; 107,0]	58,0 [21,0; 130,0]	<0,001*	
Время до назначения ГИБП/иЯК (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [0,0; 131,50]	80,00 [30,00; 162,00]	<0,001*	
Число БПВП до первого ГИБП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 3,0]	2,00 [2,00; 3,00]	0,065	
Число групп ГИБП/иЯК, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [1,0; 1,0]	3,00 [2,00; 4,00]	<0,001*	
Время до назначения МТ (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	65,0 [14,0; 142,0]	104,00 [39,00; 204,25]	<0,001*	
Максимальная достигнутая доза МТ (мг/нед.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [15,0; 20,0]	20,00 [15,00; 25,00]	0,027*	
Пол: женщины, n (%)	337 (78,2)	108 (81,2)	0,457	
Серопозитивные по РФ, n (%)	321 (74,5)	109 (82,0)	0,077	
АЦЦП+, n (%)	264 (69,8)	102 (82,3)	0,007*	
Клиническая стадия, n (%)	очень ранняя	10 (2,5)	0 (0,0)	<0,001*
	ранняя	37 (9,2)	0 (0,0)	
	развернутая	226 (56,1)	68 (53,5)	
	поздняя	130 (32,3)	59 (46,5)	
Рентгенологическая стадия, n (%)	I	45 (10,4)	4 (3,0)	<0,001*
	II	183 (42,5)	40 (30,1)	
	III	106 (24,6)	37 (27,8)	
	IV	90 (20,9)	51 (38,3)	
Активность на момент последнего визита, n (%)	низкая	116 (27,1)	20 (15,3)	0,006*
	ремиссия	132 (30,8)	28 (21,4)	0,036*
	высокая	50 (11,7)	22 (16,8)	0,126
Эрозивный артрит, n (%)	220 (70,7)	117 (88,0)	<0,001*	
Перенесенное эндопротезирование суставов, n (%)	36 (8,4)	28 (21,1)	<0,001*	
Системные проявления, n (%)	148 (34,3)	57 (42,9)	0,074	
Ревматоидные узелки, n (%)	62 (14,4)	36 (27,1)	<0,001*	
Отмена препаратов из-за нежелательных явлений в анамнезе, n (%)	142 (35,9)	60 (49,2)	0,008*	
Табакокурение, n (%)	45 (10,4)	17 (12,8)	0,451	
Ожирение, n (%)	50 (11,6)	19 (14,3)	0,409	
Группа инвалидности, n (%)	I	1 (0,6)	1 (1,4)	0,831
	II	63 (38,2)	27 (37,5)	
	III	101 (61,2)	44 (61,1)	

Примечание: неТрЛ – группа нетруднолечимого ревматоидного артрита; ТрЛ – группа труднолечимого ревматоидного артрита; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иЯК – ингибиторы Янус-киназ; МТ – метотрексат; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

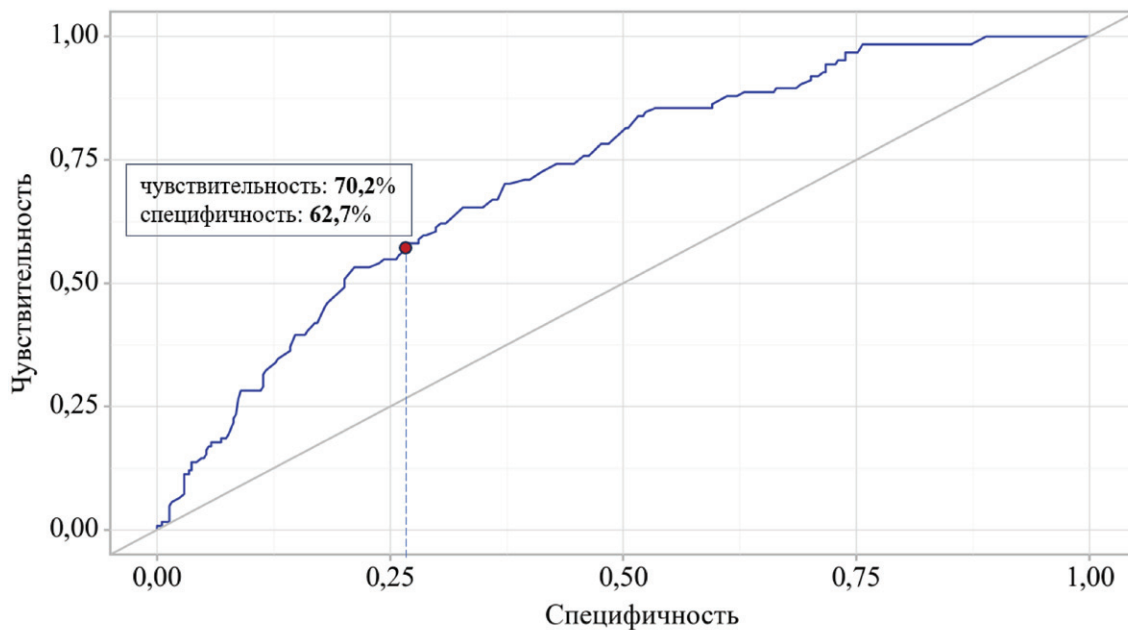


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость чувствительности и специфичности от значения логистической функции P

При оценке зависимости чувствительности и специфичности прогнозирования труднолечимости от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рисунке 2. Площадь под ROC-кривой составила $0,719 \pm 0,028$ с 95% ДИ: $0,664 - 0,775$.

Пороговое значение логистической функции P в точке отсечения, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,245, что соответствует значению показателя $z - 1,125$. Труднолечимость прогнозировалась при значении z выше данной величины или равным ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,2% и 62,7% соответственно.

Кроме того, выявлен ряд различий, которые потенциально могли быть следствием недостаточной эффективности проводимой терапии. Так, у пациентов группы ТрЛ была выше частота перенесенных операций эндопротезирования суставов ($p < 0,001$), более часто наблюдалась поздняя стадия РА ($p < 0,001$) и IV рентгенологическая стадия заболевания ($p < 0,001$); реже достигались ремиссия и НАЗ в целом ($p < 0,001$).

Влияние проводимого лечения на развитие резистентности к лечению (труднолечимости)

При анализе показателей, отражающих тактику лечения пациентов с РА синтетическими БПВП (сБПВП), отмечено, что в группе ТрЛ чаще, чем в группе неТрЛ, применялись метотрексат (МТ; в 100% и 94,0% случаев соответственно; $p = 0,004$), лефлуномид (Леф; в 82,0% и 49,7% случаев соответственно; $p < 0,001$), сульфасалазин (ССЗ; в 41,4% и 31,3% случаев соответственно; $p = 0,032$), комбинированная терапия сБПВП (в 47,4% и 33,2% случаев соответственно; $p = 0,003$), в том числе комбинации ССЗ и МТ (в 22,6% и 13,5% случаев соответственно; $p = 0,011$), МТ и Леф (в 37,6% и 17,2% случаев соответственно; $p < 0,001$). Максимально достигавшиеся дозы МТ в группе ТрЛ были выше, чем в группе неТрЛ (медианы составили 20,0 [15,0; 25,0] и 15,0 [15,0; 20,0] мг в неделю соответственно; $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ терапии в группах труднолечимого и нетруднолечимого ревматоидного артрита, n (%)

Препараты	Группы пациентов		p	
	неТрЛ	ТрЛ		
Глюкокортикоиды на момент последнего визита	163 (37,8)	57 (42,9)	0,298	
Метотрексат	405 (94,0)	133 (100,0)	0,004*	
Сульфасалазин	135 (31,3)	55 (41,4)	0,032*	
Метотрексат в сочетании с препаратом первой линии ГИБП/иЯК	315 (77,8)	97 (73,5)	0,780	
Лефлуномид	214 (49,7)	109 (82,0)	<0,001*	
Гидрохлорохин	102 (23,7)	24 (18,0)	0,174	
Сочетанный прием тсБПВП	143 (33,2)	63 (47,4)	0,003*	
Сочетанный прием ГИБП и тсБПВП	288 (92,6)	133 (100,0)	0,001*	
Группы ГИБП/иЯК на первой линии таргетной терапии	иФНО- α	79 (25,2)	74 (56,1)	<0,001*
	абатацепт	22 (7,0)	22 (16,7)	
	иИЛ-6	118 (37,7)	17 (12,9)	
	ритуксимаб	68 (21,7)	10 (7,6)	
	иЯК	26 (8,3)	9 (6,8)	
Группы ГИБП/иЯК на первой и второй линиях таргетной терапии	иФНО- α	92 (24,4)	140 (52,8)	<0,001*
	абатацепт	22 (5,8)	41 (15,5)	
	иИЛ-6	153 (40,6)	52 (19,6)	
	ритуксимаб	74 (19,6)	18 (6,8)	
	иЯК	36 (9,5)	14 (5,3)	

Примечание: неТрЛ – группа нетруднолечимого ревматоидного артрита; ТрЛ – группа труднолечимого ревматоидного артрита; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иЯК – ингибиторы Янус-киназы; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли α ; иИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина 6; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$

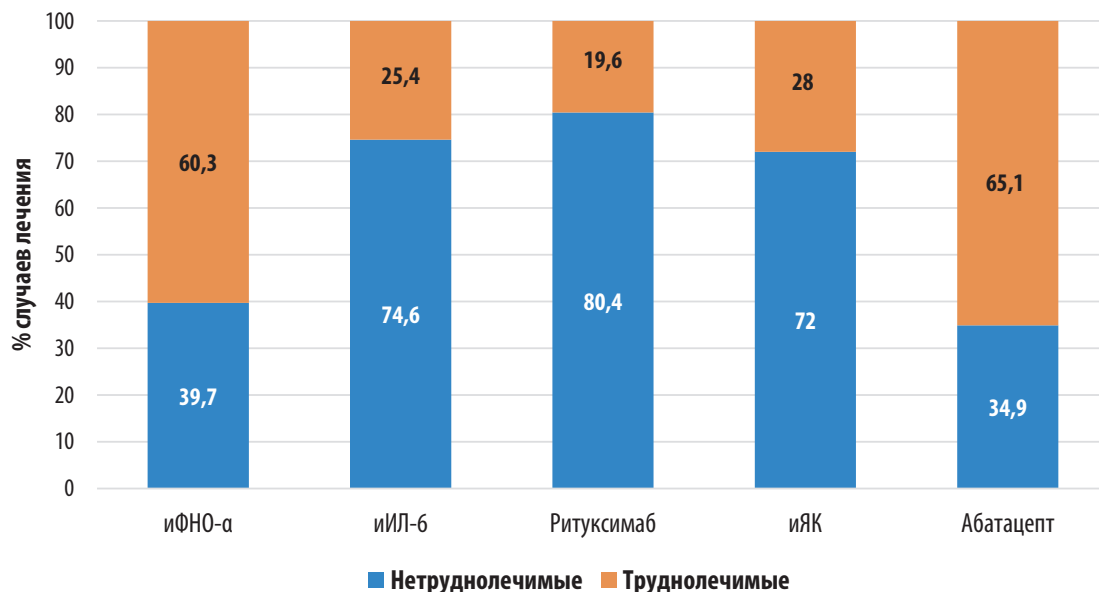


Рис. 3. Назначение генно-инженерных биологических препаратов/ингибиторов Янус-киназ (иЯК) в 1-й и 2-й линиях лечения: иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина 6

В группе ТрЛ ГИБП и иЯК назначались позже, чем в группе неТрЛ (медианы времени от момента появления симптомов заболевания до начала применения препаратов составили 80,0 [30,0; 162,0] и 38,0 [0,0; 131,50] мес. соответственно; $p < 0,001$); в качестве первого препарата этанерцепт, инфликсимаб и абатацепт использовались чаще (в 17,4% и 8,3%, 17,4% и 1,9%, 16,7% и 7,0% случаев соответственно). При этом в группе неТрЛ по сравнению с группой ТрЛ чаще использовались ритуксимаб (в 21,7% и 7,6% случаев соответственно), тоцилизумаб (в 10,9% и 7,6% случаев соответственно) и сарилумаб (в 10,2% и 3,8% случаев соответственно; $p < 0,001$). На первых двух линиях терапии чаще назначались ингибиторы фактора некроза опухоли α (в 52,8% и 24,4% случаев соответственно), никогда не использовался барицитиниб, существенно реже применялись ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 (в 19,6% и 40,6% случаев соответственно), ритуксимаб (в 6,8% и 19,6% случаев соответственно; $p < 0,001$) (рис. 3). Смены препаратов реже осуществлялись в пределах одного класса, чаще происходило переключение на другой класс ($p = 0,032$).

Обсуждение

В настоящее время, несмотря на проведенные исследования, не определены клинические и лабораторные предикторы неэффективности ГИБП/иЯК [1]. При этом не вызывает сомнения неоднородность группы ТрЛ, что требует более детального подхода к каждому случаю рефрактерности к лечению.

Резистентность к базисной терапии РА может складываться из трех основных компонентов: индивидуальные особенности пациентов (генетические, метаболические, иммунологические, психологические, социальные); особенности течения РА; особенности тактики терапии. В нашем исследовании выявлен ряд показателей, связанных с риском развития резистентности к лечению, которые могут быть отнесены к особенностям РА: позитивность по АЦЦП; наличие ревматоидных узелков; эрозивный характер артрита. Известно, что все эти факторы ассоцииру-

ются с более тяжелым течением и высоким риском прогрессирования РА.

Выявленная связь развития труднолечимости с относительно молодым возрастом дебюта РА может быть отнесена как к особенностям заболевания (имелись сообщения об ассоциации раннего дебюта РА с более агрессивным его течением [3]), так и к индивидуальным чертам пациента (лица молодого возраста могут отличаться худшей приверженностью лечению, иметь генетическую предрасположенность к заболеванию [4]). Особый интерес представляет выявленная статистически высокозначимая связь между наличием лекарственной непереносимости в анамнезе и труднолечимостью. Этот показатель, несомненно, следует отнести к индивидуальным особенностям пациента. Определенную интерпретацию данного явления в настоящее время дать затруднительно. Можно предположить, что лекарственная непереносимость в данном случае отражает какие-либо иммунологические и/или психологические особенности больных.

Результаты нашего исследования частично согласуются с данными корейского регистра КОВИО (табл. 3), показавшего преобладание в группе ТрЛ пациентов более молодого возраста с большей длительностью болезни, но при этом реже имеющих позитивный результат теста на РФ [5]. Большая продолжительность болезни и более низкий уровень АЦЦП также обнаруживались у ТрЛ пациентов японского регистра FIRST [6]. С другой стороны, в одном из первых больших исследований, посвященных изучению ТрЛ пациентов по материалам японского регистра KURAMA, не обнаружено существенной разницы между ТрЛ и неТрЛ пациентами по возрасту дебюта РА, длительности болезни, концентрации АЦЦП, но выявлен более высокий уровень РФ в группе ТрЛ [7]. Труднолечимость пациентов Британского регистра [8] определялась, как неэффективность/непереносимость не менее трех ГИБП разных классов, в связи с чем удельная доля ТрЛ больных составила всего 6% при наибольшем числе включенных пациентов. Среди предикторов ТрЛ, так же, как и в нашем исследовании, был более молодой

Таблица 3. Сравнительная характеристика наблюдательных исследований, посвященных изучению труднолечимого ревматоидного артрита

Характеристики	KURAMA (n=672) [7]	BSR (n=13502) [8]	KOBIO (n=2321) [5]	FIRST (n=1823) [6]	НИИР (n=505) [9]	МОНИКИ (n=1090)
ТрЛ, n (%)	53 (7,8%)	867 (6,4%)	271 (11,7%)	589 (32,0%)	35 (7,0%)	133 (12,2%)
Возраст (лет), Ме	51,7	52	53,8	61,9	45,0	54,0
Женский пол, n (%)	41 (77,3)	705 (81)	232 (85,6)	494 (83,9)	32 (91,4)	108 (81,2)
Длительность болезни, мес.	60 (25,5–168)	108	9,7 [5,2; 15,2]	115,9±121,2	188,4±128,4	186 (104–278)
РФ+, n (%)	46 (86,8)	–	201 (79,1)	–	21 (60)	109 (82,0)
АЦЦП+, n (%)	44 (83,0)	–	170 (84,6)	322 (54,7)	21 (60)	102 (82,3)

Примечание: НИИР – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; МОНИКИ – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; ТрЛ – труднолечимый ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

возраст дебюта РА. Помимо этого, в число факторов риска ТрЛ вошли женский пол, меньшая длительность болезни, курение, ожирение усиление социальной депривации. Мы не выявили связи ТрЛ с курением и ожирением, что частично можно объяснить меньшим числом курящих (10,4% и 12,8% против 22,0% и 29,0% в группах неТрЛ и ТрЛ соответственно) и пациентов с ожирением (11,6% и 14,3% против 26,0% и 30,0% в группах неТрЛ и ТрЛ соответственно). Важно отметить выявленную тенденцию к увеличению числа ТрЛ больных с течением времени. Отношение рисков развития ТрЛ было в 15 раз выше (95% ДИ: 10–21) среди пациентов, набранных с 2011 г. и позднее, по сравнению с 2001–2008 гг. [8]. При сравнении с данными российского исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [9] ТрЛ пациенты также имели большую длительность течения РА, более молодой возраст, более выраженные рентгенологические изменения, чем неТрЛ, но серопозитивность по РФ и АЦЦП отмечалась реже, при этом интервал от дебюта РА до начала терапии первым ГИБП/иЯК в нашем случае был меньше (6,6 против 10,0 лет соответственно). Важно отметить, что в обоих исследованиях в качестве первого ГИБП ингибиторы ИЛ-6 и ритуксимаб назначались реже.

При анализе тактических различий в лечении пациентов, впоследствии отнесенных к категории ТрЛ или неТрЛ, выявлено более позднее начало применения МТ (через 104,0 [39,0; 204,25] и 65,0 [14,0; 142,0] мес. соответственно) и ГИБП с момента установки диагноза РА (через 58,0 [21,0; 130,0] и 24,0 [0,0; 107,0] мес. соответственно). Кроме того, статистически значимо различалась структура используемых тБПВП и ГИБП в первых двух линиях лечения. Эти показатели не могли быть следствием резистентности (речь идет о лечении до момента определения состояния труднолечимости), но, вероятно, могли влиять на ее развитие. Это означает что выявленные варианты тактики, более характерные для ТрЛ, могут в каких-то случаях способствовать формированию резистентности к лечению.

Ряд других выявленных различий (большая частота применения всех БПВП и комбинированного лечения) следует рассматривать, скорее, как следствие неудовлетворительных результатов лечения, что вынуждало врачей интенсифицировать терапию. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что развитие «труднолечимости» не может быть связано с «недолеченностью» пациентов соответствующей группы.

Таким образом, можно предполагать, что использование МТ в первой линии базисной терапии РА, свое-

временный переход к применению ГИБП, а также более активное применение ритуксимаба и ингибиторов ИЛ-6 могут снижать риск развития труднолечимости. В первую очередь, эти тактические аспекты применимы к пациентам с повышенным риском резистентности к лечению, который может быть оценен на основании выявленных предикторов.

Ограничение исследования

Характер настоящего исследования, проведенного в одном центре, связан с некоторыми ограничениями, включая неполные данные и нестандартизованный объем обследования. Выбор ГИБП и иЯК зависел от клинических и экономических факторов, включая предпочтения пациента и врача. К ограничениям может быть отнесено и базирование исследования на относительно небольшой и этнически однородной выборке пациентов, проживающих в одном регионе и наблюдающихся в одном и том же лечебном учреждении, имеющих сопоставимый уровень жизни и доступности медицинской помощи. Важной особенностью изучавшейся когорты было то, что она сформирована на основе стационара (дневного и круглосуточного), что должно было приводить к отбору более тяжелых и тактически сложных пациентов с более поздними стадиями заболевания, что в свою очередь могло найти отражение в более высокой доле ТрЛ больных.

В нашем исследовании учитывались перерывы в применении базисной терапии РА. При анализе данных перерывы исключались из периода соответствующего лечения. Однако влияние разрывов в лечении на формирование резистентности к терапии могло быть более значительным и недоучтенным в рамках настоящего анализа и требует более глубокого изучения.

Заключение

Проведенное ретроспективное когортное исследование позволило выделить ряд значимых предикторов резистентности к лечению РА: молодой возраст дебюта; позитивность по АЦЦП; эрозивный характер артрита; ревматоидные узелки; наличие в анамнезе лекарственной непереносимости. Указанные факторы могут быть использованы для определения групп риска. Сформированная на основании выявленных предикторов прогностическая модель может быть полезна для выявления группы риска резистентности к лечению.

Ряд факторов, связанных с лечебной тактикой, может оказывать влияние на формирование состояния резистентности к лечению РА: позднее начало лечения МТ; позднее начало лечения ГИБП; недостаточное использование ритуксимаба, абатацепта, ингибиторов ИЛ-6, иЯК на первых линиях таргентной терапии.

Конфликт интересов

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Распространенность и прогностические факторы труднолечимого ревматоидного артрита в реальной клинической практике», утвержденной Ученым со-

ветом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. de Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: An area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1135-1144. doi: 10.1093/rheumatology/kex349
3. El-Labban AS, Omar HA, El-Shereif RR, Ali F, El-Mansoury TM. Pattern of young and old onset rheumatoid arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:25-31. doi: 10.4137/cmamd.s4935
4. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Farah S, Gutierrez M. Adherence to anti-tumor necrosis factor therapy administered subcutaneously and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(8):419-425. doi: 10.1097/RHU.0000000000000320
5. Jung JY, Lee E, Kim JW, Suh CH, Shin K, Kim J, et al. Unveiling difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Long-term impact of biologic or targeted synthetic DMARDs from the KOBIO registry. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):174. doi: 10.1186/s13075-023-03165-w
6. Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis with respect to responsiveness to biologic/targeted synthetic DMARDs: A retrospective cohort study from the FIRST registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(1):86-96. doi: 10.55563/clin-exprheumatol/g33ia5
7. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, Murakami K, Tanaka M, Ohmura K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: The KURAMA cohort. *Immunol Med.* 2022;45(1):35-44. doi: 10.1080/25785826.2021.1928383
8. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, Watson KD, Lunt M, Buch MH, et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1405-1412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213378
9. Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Олюнин ЮА, Насонов ЕЛ. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):661-666. [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YA, Nasonov EL. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(5):661-666 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201489

Пожаров И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0777-8977>
Жиляев Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>
Ильясова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2107-1281>
Акимова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>
Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Среднесрочные результаты артродеза 1-го плюснефалангового сустава и резекции головок малых плюсневых костей в сравнении с суставосберегающими операциями на переднем отделе стопы у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом

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: Капитонов Даниил Владиславович, ortho_surg@mail.ru
Contacts: Daniil Kapitonov, ortho_surg@mail.ru

Поступила 25.12.2024
Принята 17.06.2025

Д.В. Капитонов, Е.И. Бялик, Л.И. Алексеева

Цель исследования – сравнить среднесрочные результаты суставосберегающих операций на переднем отделе стопы и артродеза 1-го плюснефалангового сустава в комбинации с резекцией головок малых плюсневых костей у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА).

Материалы и методы. Пациенты были разделены на две группы. В первую (основную) включено 143 пациента с РА, во вторую (контрольную) – 57 пациентов с ОА. В обеих группах выполнены артродез 1-го плюснефалангового сустава с резекцией головок малых плюсневых костей и суставосберегающие операции. Для оценки результатов изучали изменение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), функциональный статус стопы – по опроснику Американского общества ортопедов стопы и голеностопного сустава (AOFAS, American Orthopaedic Foot and Ankle Society) (для 1-го и 2–5-го пальцев стопы) до операции, по прошествии 3 месяцев, 1 года и 3 лет после операции, а также активность заболевания (у пациентов с РА).

Результаты. В группе РА через 3 года после операции отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ. У 134 (93,71%) пациентов она составляла <40 мм, у 6 (4,2%) – от 41 до 70 мм, у 3 (2,1%) ≥71 мм. По AOFAS (для 1-го и 2–5-го пальцев) отличный результат получен у 33 (23,08%) и 40 (27,97%), хороший – у 88 (61,54%) и 84 (58,74%), удовлетворительный – у 20 (13,99%) и 16 (11,19%), неудовлетворительный – у 2 (1,4%) и 2 (1,4%) пациентов соответственно.

В группе ОА через 3 года после операции интенсивность боли по ВАШ также снизилась, и у 56 (98,25%) пациентов составляла <40 мм, у 1 (1,75%) – от 41 до 70 мм. Отличный результат по AOFAS (для 1-го и 2–5-го пальцев): получен у 19 (33,33%) и 21 (36,84%), хороший – у 37 (64,91%) и 34 (59,65%), удовлетворительный – у 1 (1,75%) и 1 (1,75%), неудовлетворительный – у 2 (1,4%) и 1 (1,75%) больных соответственно. При этом среднее значение DAS28 (Disease Activity Score 28) у больных РА с неудовлетворительными результатами составило 3,98±0,6.

Выводы. Суставосберегающие операции в группе пациентов с РА и ОА улучшают функциональный статус стопы и снижают интенсивность боли в среднесрочном послеоперационном периоде. Учитывая отсутствие статистически значимых различий с результатами после выполнения артродеза 1-го плюснефалангового сустава и резекции головок малых (2–5-й) плюсневых костей, данные техники операций могут быть рекомендованы к выполнению у пациентов с РА при DAS28 ≤ 3,98.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, передний отдел стопы, деформация переднего отдела стопы, ревмоортопедия, суставосберегающая хирургия

Для цитирования: Капитонов ДВ, Бялик ЕИ, Алексеева ЛИ. Среднесрочные результаты артродеза 1-го плюснефалангового сустава и резекции головок малых плюсневых костей в сравнении с суставосберегающими операциями на переднем отделе стопы у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):401–406.

MID-TERM RESULTS OF ARTHRODESIS OF THE 1ST METATARSOPHALANGEAL JOINT AND RESECTION OF THE HEADS OF THE SMALL METATARSALS IN COMPARISON WITH JOINT-PRESERVING SURGERY ON THE FOREFOOT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS

Daniil V. Kapitonov, Evgeny I. Bialik, Liudmila I. Alekseeva

The aim of the study – to compare the mid-term results of joint-preserving surgery on the forefoot and arthrodesis of the 1st metatarsophalangeal joint in combination with resection of the heads of the small metatarsals in patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).

Materials and methods. The patients were divided into 2 groups depending on the diagnosis. The main group included 143 patients with rheumatoid arthritis, and the control group included 57 patients with osteoarthritis. Arthrodesis of the 1st metatarsophalangeal joint with resection of the small ray heads and joint-preserving surgery were performed in both groups. To evaluate the results, changes in pain intensity on a visual analog scale, the functional status of the foot on the AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) scale (for 1st and 2–5th toes) before surgery, 3 months, 1 year, and 3 years after surgery, as well as disease activity (in the case of patients with rheumatoid arthritis) were studied.

Results. In group 1 (RA), 3 years after surgery, there was a decrease in pain intensity according to VAS in 134 (93.71%) patients <40 mm, in 6 (4.2%) – from 41 to 70 mm, and in 3 (2.1%) ≥71 mm; on the AOFAS scale

(for 1st and 2–5th toes), the results were as follows: excellent – 33 (23.08%) and 40 (27.97%), good – 88 (61.54%) and 84 (58.74%), satisfactory – 20 (13.99%) and 16 (11.19%), unsatisfactory – 2 (1.4%) and 2 (1.4%), respectively.

In group 2 (OA), 3 years after surgery, VAS pain intensity decreased in 56 (98.25%) patients <40 mm and in 1 (1.75%) – from 41 to 70 mm; on the AOFAS scale (for 1st and 2–5th toes): excellent – 19 (33.33%) and 21 (36.84%), good – 37 (64.91%) and 34 (59.65%), satisfactory – 1 (1.75%) and 1 (1.75%), unsatisfactory – 2 (1.4%) and 1 (1.75%), respectively. At the same time, the average value of DAS28 (Disease Activity Score 28) disease activity in patients with unsatisfactory results was 3.98 ± 0.6 points.

Conclusions. Joint-preserving surgery in the group of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis improve the functional status of the foot and reduce the intensity of pain in the medium-term postoperative period. Given the absence of statistically significant differences with the results after arthrodesis of the 1st metatarsophalangeal joint and resection of the small ray heads, these surgical techniques are recommended for patients with rheumatoid arthritis with an inflammatory activity level of the disease <3.98 according to DAS28.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid forefoot, forefoot deformity, rheumoorthopedics, joint-preserving surgery

For citation: Kapitonov DV, Bialik EI, Alekseeva LI. Mid-term results of arthrodesis of the 1st metatarsophalangeal joint and resection of the heads of the small metatarsals in comparison with joint-preserving surgery on the forefoot in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):401–406 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-401-406

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим течением, системным поражением внутренних органов, а также эрозивным артритом. По данным статистики, в Российской Федерации официально зарегистрировано около 200 тыс., а по другим данным – около 800 тыс. пациентов с РА [1]. Распространенность РА в мире у взрослого населения достигает 0,5–2% [2, 3].

Одной из первых мишеней, которые поражаются при РА, являются суставы (рис. 1). В частности, возникающий в процессе прогрессирования заболевания эрозивный артрит мелких суставов стоп вызывает их постепенное разрушение, что, в свою очередь, приводит к появлению различного рода деформаций, инвалидизации и снижению качества жизни пациентов.

По данным некоторых зарубежных авторов, распространенность деформаций переднего отдела стопы (ПОС) у пациентов с РА варьирует от 65 до 90%, причем в возрастной группе до 65 лет данная патология встречается реже, чем у пациентов старше 65 лет, а хирургическое лечение таких деформаций при РА, по разным данным, применяется в 25–40% случаев [4–6].

На данный момент для коррекции деформаций ПОС предложено множество хирургических техник, которые помогают бороться с данной патологией. Для пациентов с РА «золотым стандартом» является выполнение артродеза 1-го плюснефалангового сустава (ПФС) и резекционной артропластики головок малых (2–5-й) плюневых костей (МПК) – операция Клейтона – Хоффмана, или глобальная реконструктивная операция (ГРО; рис. 2), так как чаще всего к моменту хирургического вмешательства деформации достигают крайних стадий и сохранение мелких суставов стоп практически невозможно, а зачастую и нецелесообразно, учитывая жалобы пациента, клиническую и рентгенологическую картину деформаций [7–11].

Широкое применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способствующих снижению активности заболевания, замедлению разрушения суставов и развития деформаций, позволяет пересмотреть тактику хирургического лечения таких пациентов. Пациентам с РА все чаще стали выполнять суставосберегающие операции (ССО) на переднем отделе стопы (рис. 3), которые до появления БПВП и ГИБП в основном выполняли пациентам с остеоартритом (ОА) [12].



Рис. 1. Внешний вид и рентгенограмма стоп пациентки с деформацией переднего отдела обеих стоп при ревматоидном артрите



Рис. 2. Рентгенограмма после артродеза 1-го плюснефалангового сустава и резекционной артропластики головок малых плюневых костей



Рис. 3. Рентгенограмма после проведения суставосберегающей операции на 1-м пальце стопы (Scarft-остеотомия 1-й плюневой кости, Akin-остеотомия основания проксимальной фаланги 1-го пальца)

Целью данного исследования является сравнительная оценка среднесрочных результатов суставосберегающих операций на переднем отделе стопы и артродеза 1-го плюснефалангового сустава в комбинации с резекцией головок малых плюсневых костей у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом.

Материалы и методы

Проведена ретроспективная оценка среднесрочных результатов хирургического лечения 200 пациентов, которым в отделении травматологии и ортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2018 по 2022 г. выполнена реконструктивно-пластическая операция на ПОС.

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза РА, соответствующего классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., в стадии ремиссии, низкой или умеренной активности (DAS28 (Disease Activity Score 28) <5,1); первичный ОА 1–5-го ПФС по классификации J.H. Kellgren и J.S. Lawrence (1957) III–IV стадии; интенсивность боли до хирургического лечения ≥ 20 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); вальгусная деформация 1-го пальца (HVA, hallux valgus) по классификации M.J. Coughlin и R.A. Mann III стадии (HVA >40°); наличие молоткообразных деформаций 2–5-го пальцев; неэффективность консервативного лечения.

Критерии исключения: высокая активность РА (DAS28 >5,1); наличие вторичного ОА ПФС; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения; инфицирование в области предполагаемой операции.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от диагноза (табл. 1). Каждая из групп, в свою очередь, была распределена на подгруппы в зависимости от способа хирургического лечения деформации ПОС.

В 1-ю группу включено 143 пациента с РА, во 2-ю группу – 57 пациентов с ОА. 63 больным РА (63 сто-

Таблица 1. Характеристика больных

Характеристики	РА	ОА
Количество пациентов	143	57
Возраст, М±σ	54,8±11,1	56,3±13,9
Мужской пол, n (%)	4 (2,8)	4 (7,02)
Женский пол, n (%)	139 (97,2)	53 (92,98)
ИМТ (кг/м ²), М±σ	25,4±4,5	27,2±5,6
Боль по ВАШ (мм), М	61	59,6
АOFAS (1-й ПФС) – ССО	47	53,2
АOFAS (1-й ПФС) – ГРО	45,6	45,1
АOFAS (2–5-я МПК) – ССО	44,7	52
АOFAS (2–5-я МПК) – ГРО	44	39,2
HVA (по M.J. Coughlin и R.A. Mann) – ССО, М±σ	51,1±5°	50,1±5°
HVA (по M.J. Coughlin и R.A. Mann) – ГРО, М±σ	57,2±6,5°	52,8±6,4°
DAS28, М±σ	3,5±0,5	–

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; АOFAS – Американское общество ортопедов стопы и голеностопного сустава (American Orthopaedic Foot and Ankle Society); ПФС – плюснефаланговый сустав; ССО – суставосберегающая операция; ГРО – глобальная реконструктивная операция; HVA – hallux valgus; DAS28 – Disease Activity Score 28

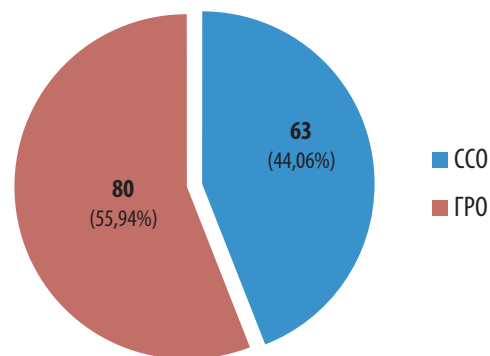


Рис. 4. Основная группа (ревматоидный артрит): ССО – суставосберегающие операции; ГРО – глобальные реконструктивные операции

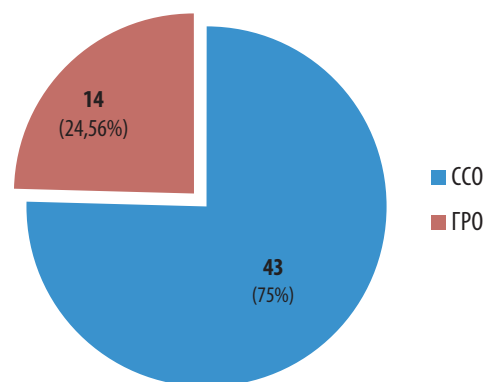


Рис. 5. Контрольная группа (остеоартрит): ССО – суставосберегающие операции; ГРО – глобальные реконструктивные операции

пы) были проведены ССО, 80 больным (80 стопы) – ГРО (рис. 4). 43 больным ОА (43 стопы) были проведены ССО, 14 больным (14 стопы) – ГРО (рис. 5).

На момент хирургического лечения средний возраст в основной группе составил 54,8±11,1 года (от 24 до 74 лет), в контрольной (n=57) – 56,3±13,9 года (от 25 до 75 лет). В группе РА было 4 (2,8%) мужчины и 139 (97,2%) женщин. В группе ОП – 4 (7,02%) и 53 (92,98%) соответственно.

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) на момент операции в группе РА составило 25,4±4,5 кг/м² (от 15,8 до 37,8 кг/м²), в группе ОА – 27,2±5,6 кг/м² (от 15,6 до 40,8 кг/м²). При этом дефицит массы тела ($\leq 18,5$ кг/м²) отмечался у 7 (4,9%) и 5 (8,77%) пациентов соответственно; нормальный вес (18,5–24,9 кг/м²) – у 63 (44,06%) и 15 (26,32%) соответственно; избыточная масса тела (25–29,9 кг/м²) – у 52 (36,36%) и 19 (33,33%) соответственно; ожирение 1-й степени (30–34,9 кг/м²) – у 15 (10,49%) и 14 (24,56%) соответственно; ожирение 2-й степени (35–39,9 кг/м²) – у 6 (4,2%) и 3 (5,26%) соответственно; ожирение 3-й степени (≥ 40 кг/м²) выявлено только у 1 (1,75%) больного ОА.

Степень вальгусного отклонения 1-го пальца определялась по классификации M.J. Coughlin и R.A. Mann, согласно которой при I степени HVA <20°, при II степени HVA = 20–40°, при III степени HVA >40°. Рентгенологические изменения сустава оценивались по классификации J.H. Kellgren и J.S. Lawrence.

Техники хирургического лечения, применявшиеся в обеих группах, включали: артродез 1-го ПФС с резекцией головок МПК; ССО, к которым относились Scarf-остеотомия 1-й плюсневой кости, Weil-остеотомия головок МПК и Akin-остеотомия проксимальной фаланги

1-го пальца. Все операции были выполнены на ортопедическом столе в положении пациента лежа на спине, под спинальной анестезией.

В послеоперационном периоде все пациенты получали антибактериальную, антикоагулянтную и анальгетическую терапию. В первые сутки после операции пациентам выполнялось контрольное рентгенологическое исследование ПОС в прямой и косой проекции. Активизация пациента осуществлялась только после проведения рентгенологического контроля и только в специальной послеоперационной обуви Барука. В зависимости от выполненной операции срок реабилитации варьировал от 6 до 8 недель в случае ССО и от 8 до 10 недель в случае ГРО. У пациентов с РА фиксация малых пальцев после резекции головок МПК осуществлялась при помощи спиц Киршнера, удаление которых проводилось через 4 недели после операции. Швы удалялись на 14-е сутки после операции.

Для оценки изменения интенсивности боли использовали ВАШ, для оценки функционального статуса переднего отдела стопы – опросник Американского общества ортопедов стопы и голеностопного сустава (AOFAS, American Orthopaedic Foot and Ankle Society) для 1-го пальца и для малых (2–5-го) пальцев. Эти показатели регистрировали в предоперационном периоде, по прошествии 3 месяцев, 1 года и 3 лет со дня операции. Функциональный статус переднего отдела стопы считался отличным при значениях по AOFAS от 95 до 100, хорошим – при значении от 75 до 94, удовлетворительным – при значении от 51 до 74, неудовлетворительным – при значении <50 баллов.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Для описательной части определяли среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану, 25-й и 75-й перцентили, частоту в процентах. Сравнение результатов осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

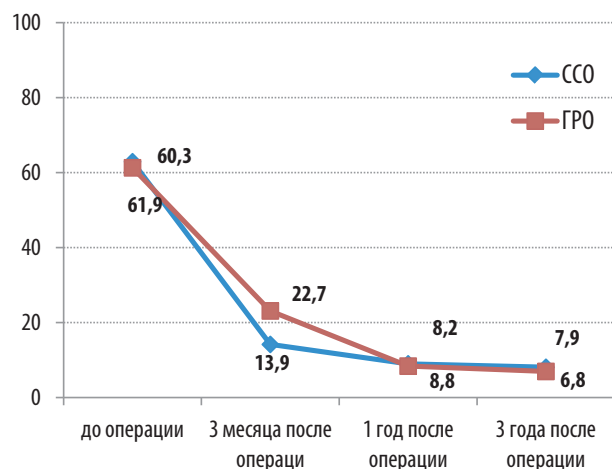


Рис. 6. Изменение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале в основной группе (ревматоидный артрит) при осмотрах через 3 месяца, 1 и 3 года после хирургического лечения: ССО – суставосберегающая операция; ГРО – глобальная реконструктивная операция

Результаты

В группе РА через 3 года после хирургического лечения интенсивность боли по ВАШ снизилась у всех пациентов и у 134 (93,71%) больных составила от 0 до 40, у 6 (4,2%) – от 41 до 70, у 3 (2,1%) ≥ 71 мм. При оценке функционального статуса стопы по опроснику AOFAS для 1-го и 2–5-го ПФС отличный результат отмечался у 33 (23,08%) и 40 (27,97%) соответственно, хороший – у 88 (61,54%) и 84 (58,74%) соответственно, удовлетворительный – у 20 (13,99%) и 16 (11,19%) соответственно, неудовлетворительный – у 2 (1,4%) и 2 (1,4%) пациентов соответственно.

В группе ОА через 3 года интенсивность боли по ВАШ также снизилась у всех пациентов и у 56 (98,25%) составила от 0 до 40 мм, у 1 (1,75%) – от 41 до 70 мм. При оценке функционального статуса стопы по AOFAS для 1-го и 2–5-го ПФС у 19 (33,33%) и 21 (36,84%) больного соответственно отмечался отличный, у 37 (64,91%) и 34 (59,65%) соответственно – хороший, у 1 (1,75%) и 1 (1,75%) соответственно – удовлетворительный, у 2 (1,4%) и 1 (1,75%) соответственно – неудовлетворительный результат.

В группе РА DAS28 составил в среднем $3,5 \pm 0,5$; среди пациентов, отметивших неудовлетворительный результат на момент хирургического лечения, – $3,98 \pm 0,6$.

Интенсивность боли по ВАШ в 1-й и 2-й группах до хирургического лечения в среднем составила 61 и 59,6 мм соответственно и существенно не различалась ($p=0,594$). При первом контрольном осмотре через 3 месяца после операции в группе РА боль по ВАШ статистически значимо уменьшилась и после ССО составляла в среднем 13,9 мм, а после ГРО – 22,7 мм ($p=0,000423$). После 1 и 3 лет наблюдения статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,835714$ и $p=0,532517$), но четко прослеживалось снижение интенсивности боли по ВАШ (рис. 6). В группе ОА при осмотре на всех сроках наблюдения (через 3 месяца, 1 и 3 года) после ССО и ГРО статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,299194$, $p=0,643030$ и $p=0,590839$ соответственно; рис. 7).

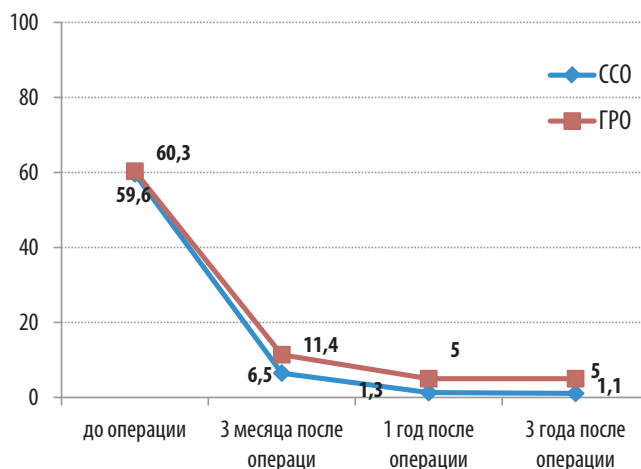


Рис. 7. Изменение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале в контрольной группе (остеоартрит) при осмотрах через 3 месяца, 1 и 3 года после хирургического лечения: ССО – суставосберегающая операция; ГРО – глобальная реконструктивная операция

Таблица 2. Результаты оценки по шкале AOFAS до и после хирургического лечения в обеих группах

AOFAS	РА		p (РА)	ОА		p (ОА)
	ССО	ГРО		ССО	ГРО	
1-й палец – до операции	47	45,6	0,547217	53,2	45,1	0,137639
1-й палец – через 3 мес.	81,1	78,8	0,248135	86,4	84,7	0,644451
1-й палец – через 1 год	81,8	81,4	0,812575	88,6	86,4	0,468811
1-й палец – через 3 года	85,3	84,2	0,581348	90,6	86,9	0,183237
2–5-й пальцы – до операции	44,7	44	0,781246	52	39,2	0,091744
2–5-й пальцы – через 3 мес.	80,4	80,7	0,891550	87,3	81,8	0,200534
2–5-й пальцы – через 1 год	80,8	84,4	0,098598	88,2	83,3	0,188402
2–5-й пальцы – через 3 года	83,2	85,1	0,422189	89,8	83,3	0,077848

Примечание: AOFAS – Американское общество ортопедов стопы и голеностопного сустава (American Orthopaedic Foot and Ankle Society); РА – ревматоидный артрит; ССО – суставосберегающая операция; ГРО – глобальная реконструктивная операция; ОА – остеоартрит

Изменения функционального статуса ПОС, определяемого по AOFAS для 1-го и 2–5-го пальцев, происходили синхронно с изменением интенсивности боли по ВАШ. Улучшение показателей по AOFAS наблюдалось в обеих группах. В группе РА у пациентов, которым выполнили ССО, средние показатели по опроснику AOFAS были следующими: для 1-го пальца до операции и через 3 года – 47 и 85,3 балла, для 2–5-го пальцев – 44,7 и 83,2 балла соответственно. У пациентов, которым выполнили ГРО, показатели для 1-го пальца до операции и через 3 года составили 45,6 и 84,2 балла, для 2–5-го пальцев – 44 и 85,1 балла соответственно. В группе ОА после ССО счет по AOFAS для 1-го пальца до операции и через 3 года составлял в среднем 53,2 и 90,6 балла; для 2–5-го пальцев – 52 и 89,8 балла соответственно; после ГРО для 1-го пальца – 45,1 и 86,9 балла, для 2–5-го пальцев – 39,2 и 83,3 балла соответственно.

Увеличение счета по AOFAS произошло в обеих группах через 3 года после операции, что говорит об улучшении функционального статуса стопы. Не было выявлено статистически значимых различий результатов после выполнения ГРО и ССО в обеих группах, что говорит о том, что оба метода могут быть использованы для коррекции деформаций ПОС у пациентов с РА и ОА (табл. 2).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение боли по ВАШ, а также улучшение функционального статуса стопы по AOFAS в течение 3 лет наблюдения было отмечено в обеих группах. В группе РА спустя 3 года после операции результат оценки по AOFAS для 1-го пальца после ССО и ГРО (85,3 и 84,2 балла соответственно) статистически значимо не различался ($p=0,581348$). Показатели по AOFAS для 2–5-го пальцев были несколько выше у пациентов, которым выполнили резекцию головок 2–5-й плюсневых костей (85,1 против 83,2 балла соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,422189$). Полученные данные говорят об одинаковой эффективности применения ССО и ГРО на ПОС при РА и ОА. М. Bhavikatti и соавт. в своем исследовании также отмечают высокую эффективность ССО на ПОС и описывают повышение среднего значения AOFAS для 1-го пальца с 39,8 до 88,7 балла у пациентов с РА, которым была выполнена ССО на ПОС [13].

В группе ОА результат оценки по AOFAS через 3 года после ССО был несколько лучше, чем после ГРО

(для 1-го пальца – 90,6 и 86,9 балла, для 2–5-го пальцев – 89,8 и 83,3 балла соответственно), но эти различия не имели статистической значимости. Следует отметить, что при подсчете баллов по AOFAS у пациентов, которым была выполнена ГРО, теряется минимум 5 баллов, так как один из пунктов опросника оценивает объем движений в плюснефаланговых суставах. Соответственно, при наличии артродеза 1-го ПФС движения в нем отсутствуют, что автоматически отражается на итоговом показателе после проведения хирургического лечения.

В группе РА была произведена статистическая обработка данных для определения причин, влияющих на неудовлетворительный исход хирургического лечения, в результате чего была выявлена корреляция ($r=0,314284$) между количеством неудовлетворительных результатов в данной группе и значением $DAS28 > 3,98$ ($p=0,000132$). J. Kushioka и соавт. в своей работе выявили статистически значимую положительную корреляцию ($p=0,001$) между значением $DAS28$ -СРБ ($DAS28$ с определением С-реактивного белка) перед операцией и повышенным количеством клинических и рентгенологических осложнений после операции [11].

Стоит отметить, что для оценки результатов в основной группе мы в первую очередь учитывали общую оценку состояния пациентами после хирургического лечения и интенсивность боли по ВАШ. Вышеуказанные данные позволяют сделать вывод о том, что ССО при РА так же эффективна, как и ГРО. Для снижения числа неудовлетворительных результатов при выполнении ССО у пациентов с РА необходимо обязательно учитывать активность заболевания, т. к. выполнение ССО у пациентов с РА при $DAS28 \leq 3,98$ позволяет улучшить функциональный статус стопы, устранить деформацию и уменьшить болевые ощущения в послеоперационном периоде, что приводит к повышению удовлетворенности пациентов хирургическим лечением.

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 (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.).]
2. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-39 (In Russ.).] doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
3. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: A meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):863-877. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0
4. Kuhn J, Alvi F. Hallux valgus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553092/> (Accessed: 18th December 2024).
5. Kasai T, Momoyama G, Nagase Y, Yasui T, Tanaka S, Matsumoto T. Disease activity affects the recurrent deformities of the lesser toes after resection arthroplasty for rheumatoid forefoot deformity. *Mod Rheumatol*. 2021;31(2):365-372. doi: 10.1080/14397595.2020.1783164
6. Nix S, Smith M, Vicenzino B. Prevalence of hallux valgus in the general population: A systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res*. 2010;(3):21. doi: 10.1186/1757-1146-3-21
7. Barouk LS, Barouk P. Joint-preserving surgery in rheumatoid forefoot: Preliminary study with more-than-two-year follow-up. *Foot Ankle Clin*. 2007;12(3):435-454. doi: 10.1016/j.fcl.2007.05.006
8. Nagashima M, Kato K, Miyamoto Y, Takenouchi K. A modified Hohmann method for hallux valgus and telescoping osteotomy for lesser toe deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):748-752. doi: 10.1007/s10067-006-0514-9
9. Niki H, Hirano T, Okada H, Beppu M. Combination joint-preserving surgery for forefoot deformity in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Jt Surg Br*. 2010;92(3):380-386. doi: 10.1302/0301-620X.92B3.23186
10. Yano K, Ikari K, Iwamoto T, Saito A, Naito Y, Suzuki T, et al. Proximal rotational closing-wedge osteotomy of the first metatarsal in rheumatoid arthritis: Clinical and radiographic evaluation of a continuous series of 35 cases. *Mod Rheumatol*. 2013;23(5):953-958. doi: 10.1007/s10165-012-0776-9
11. Kushioka J, Hirao M, Tsuboi H, Ebina K, Noguchi T, Nampei A, et al. Modified scarf osteotomy with medial capsule interposition for hallux valgus in rheumatoid arthritis: A study of cases including severe first metatarsophalangeal joint destruction. *J Bone Jt Surg Am*. 2018;100(9):765-776. doi: 10.2106/JBJS.17.00436
12. Otter SJ, Lucas K, Springett K, Moore A, Davies K, Cheek L, et al. Foot pain in rheumatoid arthritis prevalence, risk factors and management: An epidemiological study. *Clin Rheumatol*. 2010;29(3):255-271. doi: 10.1007/s10067-009-1312-y
13. Bhavikatti M, Sewell MD, Al-Hadithy N, Awan S, Bawarish MA. Joint preserving surgery for rheumatoid forefoot deformities improves pain and corrects deformity at midterm follow-up. *Foot (Edinb)*. 2012;22(2):81-84. doi: 10.1016/j.foot.2011.12.002

Капитонов Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0454-0974>

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Алексеева Л.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Псевдотопфусная форма болезни депонирования пирофосфата кальция: особенности диагностики и течения заболевания (описание клинического случая)

М.В. Шалыгина¹, М.Д. Супрун¹, М.С. Елисеев¹, Л.А. Семенова^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» 107564, Российская Федерация, Москва, Яузская аллея, 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Central Tuberculosis Research Institute 107564, Russian Federation, Moscow, Yauszkaya alley, 2

Контакты: Шалыгина Мария Владимировна, shalygina_97@mail.ru
Contacts: Mariya Shalygina, shalygina_97@mail.ru

Поступила 29.11.2024
Принята 17.06.2025

Болезнь депонирования пирофосфата кальция (БДПК) — заболевание, протекающее под маской различных патологий и отличающееся разнообразием клинических форм. Одним из наиболее редких и диагностически сложных вариантов является хронический артрит с формированием периартикулярных отложений кристаллов пирофосфата кальция, имитирующих подагрические тофусы. В статье представлены клинический случай и анализ дифференциального диагноза пациента с псевдотопфусной формой БДПК.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, кристаллы пирофосфата кальция, псевдотопфус, поляризационная микроскопия

Для цитирования: Шалыгина МВ, Супрун МД, Елисеев МС, Семенова ЛА. Псевдотопфусная форма болезни депонирования пирофосфата кальция: особенности диагностики и течения заболевания (описание клинического случая). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):407–414.

PSEUDOTOPHUS FORM OF CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION DISEASE: FEATURES OF DIAGNOSIS AND COURSE OF THE DISEASE (DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE)

Mariya V. Shalygina¹, Marina D. Suprun¹, Maxim S. Eliseev¹, Lyudmila A. Semyonova^{1,2}

Calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) is a disease that occurs under the guise of various diseases and is characterized by a variety of clinical forms. One of the most rare and diagnostically difficult variants is chronic arthritis with the formation of periarticular deposits of calcium pyrophosphate crystals, imitating gouty tophi. The article presents a clinical case and analysis of the differential diagnosis of a patient with a pseudo-tophaceous form of CPPD.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, calcium pyrophosphate crystals, pseudotophus, polarized light microscopy

For citation: Shalygina MV, Suprun MD, Eliseev MS, Semyonova LA. Pseudotophus form of calcium pyrophosphate deposition disease: Features of diagnosis and course of the disease (description of a clinical case). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):407–414 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-407-414

Введение

Болезнь депонирования пирофосфата кальция (БДПК) — заболевание из группы микрокристаллических артритов, характеризующееся образованием и депонированием кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в суставах и околосуставных тканях с развитием иммунного воспаления [1].

История изучения БДПК начинается с 1842 г., когда Roderick McLeod впервые обнаружил белое вещество неизвестной химической структуры на суставном хряще. Через 30 лет Robert Adams выявил кальцификацию коленного мениска по результатам аутопсии и опубликовал первое детальное описание хондрокальциноза (ХК). В начале XX в. с появлением рентгенологических методов начали выявлять кальцификацию в хрящах коленных суставов, в межпозвоночных дисках. В 1960-х годах Daniel McCarty и Norman Kohn впервые идентифицировали и охарактеризовали кристаллы ПФК в синовиальной жидкости при помощи поляризацион-

ной световой микроскопии и в дальнейшем создали первые классификационные критерии БДПК [2].

Клиническая картина БДПК весьма вариабельна: от бессимптомного ХК до тяжелого хронического артрита с функциональными нарушениями и поражением костных структур, что послужило основанием для выделения нескольких фенотипов заболевания. В 1970 г. D.J. McCarty [3] описал ряд симптомокомплексов, к основным из которых относятся: асимптоматический (характеризуется случайным обнаружением кристаллов ПФК при рентгенологических исследованиях — картина ХК в отсутствие клинических проявлений), острый артрит или посевдоподагра (проявляется приступами острого моно- или олигоартрита), остеоартритический или псевдоостеоартрит (наиболее распространённый тип, клинически схожий с остеоартритом). Реже встречаются псевдоревматоидный, или хронический, артрит (характеризуется поли-

артикулярным воспалительным поражением суставов) и псевдонейропатическая форма (тяжелая деструктивная артропатия, сходная по клинической картине с артропатией Шарко, но возникающая при отсутствии неврологических нарушений). В данной классификации подчеркивалась схожесть клинических проявлений БДПК с перечисленными заболеваниями (остеоартрит, подагра, ревматоидный артрит (РА)). В 2011 г. были опубликованы рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), в которых выделяют че-



Рис. 1. Рентгенограмма левой кисти (прямая проекция): деструкция проксимального отдела IV пястной кости с кальцификацией межкостного промежутка и боковых отделов основания V пястной кости (черная стрелка); эрозии в 1-м запястно-пястном и 1-м межпястном суставах (белая стрелка)



Рис. 2. Компьютерная томограмма левой кисти: гиперденсное образование в области основания IV пястной кости (черная стрелка)

тыре фенотипа заболевания, убрав названия с приставкой «псевдо-»: бессимптомный, остеоартритический, острый и хронический артрит [4]. Данная классификация не может в полной мере отразить многообразие клинической картины, тем более что исследования, которые продемонстрировали бы трансформацию одного варианта в другой, не проводились. Наиболее сложна в диагностике крайне редко встречающаяся псевдотифозная форма БДПК, отличающаяся нетипичным течением и характеризующаяся периартикулярным отложением конгломератов кристаллов ПФК с образованием тофусоподобных масс [5], которые могут формироваться в позвоночнике, приводя к развитию костного анкилоза, менингеальной симптоматики или радикулопатии [6].

Согласно классификационным критериям D.J. McCarty (1961), диагноз БДПК может быть установлен при наличии сочетания типичных рентгенологических признаков (ХК) и клинических проявлений (острый или хронический артрит) [7]. В отличие от критериев D.J. McCarty, где единственным возможным инструментальным методом диагностики является рутинная рентгенография, критерии, созданные при поддержке Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)/EULAR в 2023 г., помимо рентгенологического исследования, позволяют верифицировать признаки депонирования кристаллов ПФК (ХК) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ). Кроме того, в них более подробно описана клиническая картина [8]. Однако и в том, и в другом случае наличие внесуставных депозитов кристаллов ПФК не оценивается ни указанными методами лучевой диагностики, ни клинически. На основании критериев 1961 и 2023 гг., выявление кристаллов ПФК при помощи поляризационной микроскопии является «золотым стандартом» диагностики БДПК, являющимся самодостаточным. Кристаллы ПФК чаще обнаруживаются в коленных, тазобедренных, лучезапястных, плечевых суставах, а также в суставах запястья с треугольным фиброзно-хрящевым комплексом [6].

В данной статье представлено клиническое наблюдение больной БДПК с хроническим артритом и тофусоподобным, симулирующим подагру образованием на кисти вследствие отложения кристаллов ПФК.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 70 лет. Дебют заболевания – с 50-летнего возраста, когда стала отмечать боли в коленных суставах, которые купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В 57 лет эпизод острого приступа олигоартрита с вовлечением голеностопных и коленных суставов, который разрешился на фоне приема НПВП в течение двух недель. В дальнейшем подобные приступы с поражением тех же суставов возникали 1–2 раза в год. В ноябре 2023 г. (в возрасте 69 лет) впервые отметила появление отечности левой кисти, нараставшей с течением времени. Ожидаемый эффект от приема НПВП она не получила, в связи с чем обратилась к терапевту по месту жительства. По результатам последовательно выполненных рентгенографии (рис. 1) и КТ (рис. 2) кисти было выявлено рентгеноконтрастное образование с деструкцией в области основания IV и V пястных костей. По данным общего анализа крови,

мочи и биохимического исследования крови, включая определение уровня креатинина, мочевины и мочевой кислоты, патологических изменений не выявлено. Была выполнена биопсия образования (рис. 3). При гистологическом исследовании предположено наличие виллонодулярного синовита. В период обследования боли в коленных и голеностопных суставах стали носить постоянный характер, лечение ограничивалось приемом НПВП. В мае 2024 г. с учетом вышеуказанных симптомов и рентгенологической картины предположен исходный диагноз «под-агра», в связи с чем пациентка была госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При осмотре определялись деформация левого запястья, голеностопных суставов, болезненность при пальпации голеностопных и коленных суставов (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм). В анализах крови: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 18 мм/ч по Вестергрену (норма 2–30 мм/с); С-реактивный белок (СРБ) – 1,4 мг/л (норма 0–5 мг/л); мочевая кислота – 293 мкмоль/л (норма 140–340 мкмоль/л); креатинин – 54 мкмоль/л (норма 44–106 мкмоль/л); щелочная фосфатаза – 104 ед/л (норма 30–104 ед/л); кальций ионизированный – 1,27 ммоль/л (норма 1,1–1,33 ммоль/л); фосфор – 1,26 ммоль/л (норма 0,80–1,45 ммоль/л); ревматоидный фактор – 0,1 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/л); антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – 5,3 Ед/мл (норма до 22 Ед/мл); паратгормон – 38,39 пг/мл (норма 15–65 пг/мл); тиреотропный гормон – 1,8 мкМЕ/л (норма 0,5–4,5 мкМЕ/л). По данным УЗИ кистей определялись дегенеративные изменения, минимально выраженный выпот в мелких суставах кисти, тендинит сухожилий сгибателей пальцев, наличие гиперэхогенных линий, параллельных поверхности хряща, а также образования над головкой IV пястной кости под сухожилием сгибателя пальца лева. По результатам УЗИ голеностопных суставов выявлен выпот в таранно-ладьевидном суставе с наличием множественных гиперэхогенных включений. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) левой кисти (рис. 4) обнаружены эрозивный артрит, синовиты, теносиновиты и образование в области IV пястной кости. При ревизии представленного гистологического материала были обнаружены массивные множественные отложения кристаллов кальция различного характера – от аморфных до крупно- и мелкокристаллических структур. При исследовании аспирата из левого лучезапястного сустава выявлены кристаллы ромбовидной формы со слабым двулучепреломлением (рис. 5). Таким образом, согласно классификационным критериям, был верифицирован диагноз БДПК, инициирована терапия колхицином в дозе 1 мг/сут.

Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма левой кисти: костно-суставное соотношение в запястно-пястных суставах изменено; суставы деформированы; суставные щели сужены; контуры суставных поверхностей неровные ввиду множественных эрозивных изменений; тотальная деструкция основания IV пястной кости левой кисти ввиду замещения костной ткани мягкотканым образованием (с переходом на крючковидную кость) с измененным магнитно-резонансным сигналом, неоднородно гиперинтенсивным в режимах T1 и T2-STIR, в толще которого видны единичные костные фрагменты; незначительное увеличение количества свободной жидкости в полости запястно-пястных суставов

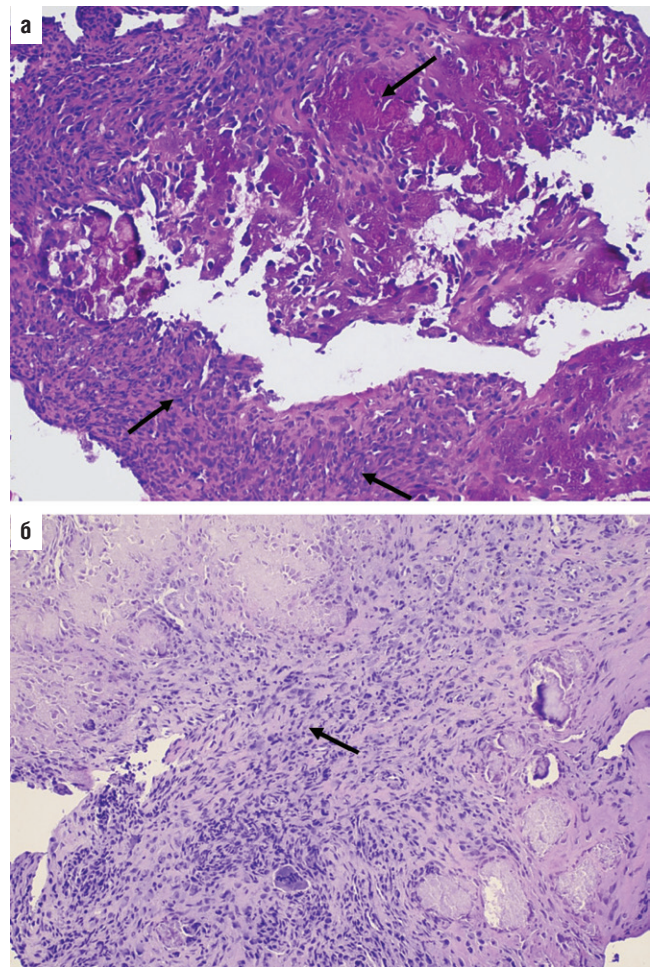
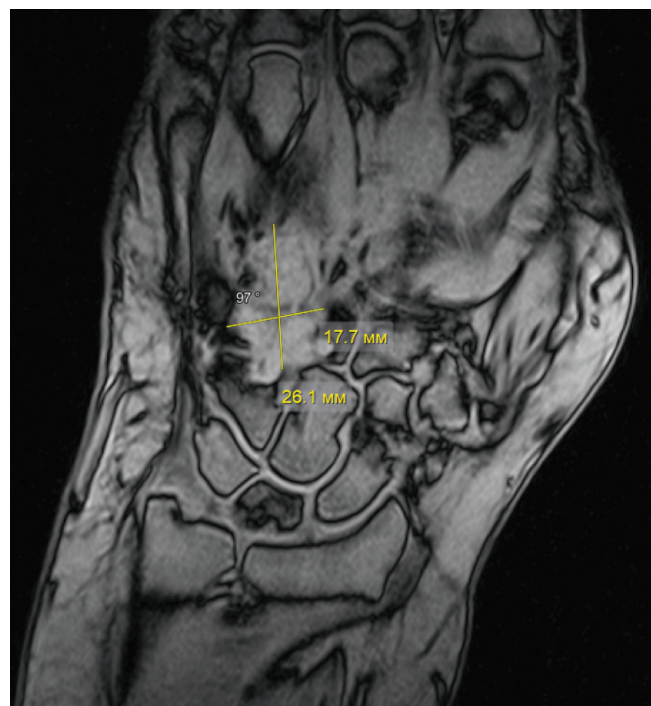


Рис. 3. Морфологическое исследование псевдодтофуса: а – волокнистая соединительная ткань, отложения депозитов аморфно-кристаллического вида (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$); б – гигантоклеточная реакция рассасывания вокруг депозитов (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$)



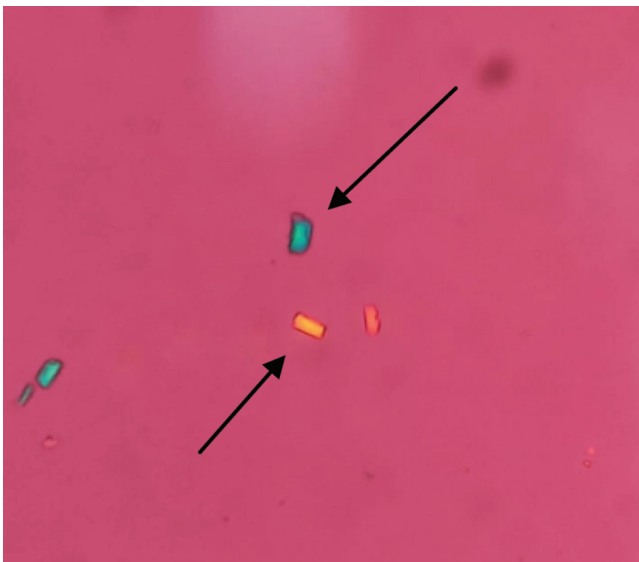


Рис. 5. Микроскопия синовиальной жидкости: ромбовидные кристаллы в синовиальной жидкости со слабоположительным двойным лучепреломлением в поляризованном свете; ув. $\times 40$

Морфологическая характеристика биоптата псевдоотофуса. Материал представлен различными видами тканей: мышечными волокнами, структурами гиалинового суставного хряща, фрагментами компактной и губчатой кости, обширными участками плотной клеточной волокнистой соединительной ткани фиброзного типа. В участках волокнистой ткани обнаружены множественные отложения аморфного и кристаллического вида депозитов (рис. 3а). По периферии и между отложениями депозитов наблюдается воспалительная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация с обилием гигантских многоядерных клеток рассасывания (рис. 3б).

Обсуждение

Основным фактором риска развития БДПК является возраст. Это подтверждается хорошо известным фактом, что болезнь возникает преимущественно в пожилом и старческом возрасте [9]. Однако в настоящее время появляются данные о снижении возраста выявления БДПК, что может быть обусловлено улучшением диагностики вследствие распространения поляризационной микроскопии и расширением возможностей лучевой визуализации. Рентгенологический метод, часто используемый в исследованиях для выявления главного классификационного критерия – ХК, имеет свои ограничения. Из-за его низкой чувствительности и специфичности не всегда удается обнаружить ХК на рентгенограммах даже при выявлении кристаллов ПФК в синовиальной жидкости при поляризационной микроскопии, являющейся «золотым стандартом» диагностики. Одной из причин отсутствия признаков ХК на снимках может быть выраженное разрушение хряща. Другими факторами риска заболевания являются гиперкальциемия, гипомагнемия, гипофосфатазия, гемохроматоз и гиперпаратиреоз [10], но и они не могут в полной мере объяснить увеличение распространенности, так как также связаны с возрастом и выявляются в популяции немного реже, чем собственно БДПК.

Первые симптомы болезни у нашей пациентки появились в начале 6-й декады жизни; никакие факторы риска, описанные выше, обнаружены не были. На представленных рентгенограммах суставов (рис. 1) достоверные признаки ХК не выявлены, однако это не исключало необходимости проведения исследования синовиальной жидкости. Клиническая картина у пациентов с микрокристаллическими артритами, включающая острый приступ артрита и наличие подкожных образований, может напоминать проявления подагрических тофусов.

«Псевдоотофусная» форма БДПК является одной из самых редких и малоизученных клинических форм заболевания, характеризующейся очаговым отложением ПФК с образованием масс, в отличие от более классических симптомов (острый и хронический артрит). Известно, что для БДПК характерно более частое поражение крупных суставов – коленных, лучезапястных, плечевых, голеностопных [1]. В отличие от подагры, при которой отложения кристаллов чаще локализируются в области суставов стоп (особенно в области 1-х плюснефаланговых суставов), локтевых суставов и в ушных раковинах, при БДПК описаны единичные случаи формирования псевдоотофусов в области височно-нижнечелюстного сустава, шейного отдела позвоночника, кисти, а также в мягких тканях. Локализацию отложения кристаллов условно разделяют на центральную (голова и шея), при которой в клинической картине преобладают боль и припухлость, и дистальную (конечности), чаще протекающую бессимптомно [11]. В нашем случае очаговое отложение масс ПФК локализовалось в области кисти и не сопровождалось яркой симптоматикой, что согласуется с данными литературы.

Дифференциальный диагноз проводится с целым рядом различных нозологий – от злокачественных новообразований до воспалительных заболеваний суставов. Среди них особое внимание уделяется опухолевому кальцинозу, пигментному виллонодулярному синовиту (ПВНС; или теносиновальная гигантоклеточная опухоль), тофусной форме подагры, гидроксипатитной артропатии и РА. Опухолевый кальциноз чаще встречается у детей и молодых людей (в первые два десятилетия жизни); он представляет собой массивные, твердые, болезненные массы, расположенные вокруг крупных суставов, таких как тазобедренные, плечевые и локтевые. Эти кальцинаты могут вызывать ограничение подвижности суставов и приводить к стойкой инвалидизации, однако при гистологическом исследовании не имеют кристаллической структуры [12]. В нашем случае данный диагноз не рассматривался в связи с отсутствием выраженных функциональных нарушений при длительном течении болезни и возрастом пациентки. Симптомы ПВНС включают деформацию сустава, боль и ограничение объема движений без выраженного воспалительного компонента. Наиболее типичным визуализационным признаком является выраженная пролиферация и гиперваскуляризация синовиальной оболочки, выявляемая при МРТ [13, 14]. Учитывая данные морфологического исследования, ПВНС был включен нами в круг дифференциального поиска, и была выполнена МРТ кисти, однако характерные МР-признаки ПВНС не были обнаружены. Симптоматика БДПК имеет наибольшее сходство с проявлениями тофусной формы подагры, но при подагре в синовиальной жидкости обнаруживаются длинные игольчатые кристаллы моноурата натрия [15]. Учитывая отсутствие лабораторных изменений при наличии эпизодов острого

артрита, была выполнена пункция сустава с последующей поляризационной микроскопией синовиальной жидкости, в которой были выявлены кристаллы, значительно отличающиеся от подагрических по форме (кристаллы ПФК ромбовидные или прямоугольные) и отсутствию двулучепреломления (рис. 5). В таблице 1 представлена дифференциальная диагностика, проводившаяся у нашей пациентки.

В данном случае диагноз был верифицирован только после обнаружения ромбовидных кристаллов ПФК

при поляризационной микроскопии. Похожий случай [16] был описан в 2014 г., однако при обследовании пациента не выполнялась поляризационная микроскопия синовиальной жидкости и диагноз был установлен после хирургического вмешательства и анализа биопсийного материала.

Многие описания клинических случаев подчеркивают разнообразие поражения анатомических областей. Мы приводим сводную таблицу случаев локализации пирофосфатных псевдототуфов по данным литературы (табл. 2).

Таблица 1. Дифференциальная диагностика болезни депонирования пирофосфата кальция с подагрой и пигментным виллонодулярным синовитом [1, 13–15]

	БДПК	Подагра	ПВНС
Поражаемые суставы	Коленные, тазобедренные, голеностопные, плечевые, лучезапястные, локтевые и пястно-фаланговые	1-й плюснефаланговый, предплюсневые, голеностопные, коленные	Коленные суставы, мелкие суставы кистей и стоп
Воспалительный компонент	Повышение СОЭ и уровня СРБ		Нормальные значения СОЭ и СРБ
Гистологическое исследование	Массивные очаговые базофильные скопления округлой или неправильной формы гранулярного типа	Аморфные отложения, слепки кристаллов, гранулематозное воспаление по периферии, обилие гигантских многоядерных клеток и гистиоцитов	Мононуклеарные (гистиоциты), многоядерные, гигантские, пенстые (ксантомные) клетки, сидерофаги. Лимфоцитарная инфильтрация с участками отложения коллагена
Рентгенологическое исследование	Феномен хондрокальциноза – кальцификаты в области гиалинового и фиброзного хряща	Симптом «пробойника» – краевые костные эрозии или кистовидные образования правильной формы с четкими, иногда склерозированными контурами	Симметричные краевые поверхностные эрозии с кистовидной перестройкой
Ультразвуковое исследование	Тонкие гиперэхогенные ленты в гиалиновом хряще и/или пунктирные депозиты в фиброзном хряще или сухожилии	Тонкие гиперэхогенные ленты, параллельные гиалиновому хрящу – симптом «двойного контура»	Выраженная пролиферация и гиперваскуляризация синовиальной оболочки
Поляризационная микроскопия	Кристаллы ПФК ромбовидной или прямоугольной формы со слабым лучепреломлением	Игловидные кристаллы с отрицательным двойным лучепреломлением	—

Примечание: БДПК – болезнь депонирования пирофосфата кальция; ПВНС – пигментный виллонодулярный синовит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ПФК – пирофосфат кальция

Таблица 2. Характеристика случаев псевдототуфных образований различной локализации при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Авторы	Возраст	Пол	Локализация отложения ПФК	Поляризационная микроскопия	Анатомо-патологическое исследование
Sadiq M. et al. [5]	65	муж.	Голеностопный сустав	Плотные отложения кальция с многочисленными преломляющими лучеобразными ромбовидными кристаллами, которые были видны на фоне аморфного материала	Крупные шаровидные отложения кальция с ромбовидными кристаллами, окруженные легкой воспалительной реакцией; кристаллы ПФК с минимальной лимфоцитарной инфильтрацией и очагами кальцификации
Черемушкина Е.В. и др. [6]	62	жен.	Шейный отдел позвоночника	Кристаллы ромбовидной формы со слабым лучепреломлением	Нет данных
Yamakawa K. et al. [11]	49, 52, 63, 65, 70	4 муж., 1 жен.	Кисть	Кристаллы ромбовидной формы	Области кальцификации с отложениями кристаллов и хондроидной метаплазией
Nakamura O. et al. [16]	78	жен.	Лучезапястный сустав	Нет данных	Многочисленные поляризующиеся, прямоугольные кристаллы, окруженные фибробластами, макрофагами и гигантскими клетками
Rothschild B.M. et al. [17]	67, 55, 52, 51, 43, 53, 61	муж.	Голеностопный, коленный суставы, плюснефаланговый сустав, мягкие ткани	Кристаллы со слабым двойным лучепреломлением	Нет данных

Авторы	Возраст	Пол	Локализация отложения ПФК	Поляризационная микроскопия	Анатомо-патологическое исследование
Allen E.A. et al. [18]	73	жен.	Шея	Многочисленные макрофаги с внутрицитоплазматическими желтовато-оранжевыми ромбовидными кристаллами, немногочисленные внеклеточные кристаллы	Нет данных
Pakzad K. et al. [19]	73	муж.	Поясничный отдел позвоночника	Обильные нейтрофилы и мелкие двоякопреломляющие ромбовидные кристаллы	Нет данных
Biankin S. et al. [20]	75	муж.	Шея	Гистиоциты с многочисленными внутриклеточными и рассеянными внеклеточными кристаллами	Нет данных
Naqvi A.H. et al. [21]	35	муж.	Височно-нижнечелюстной сустав	Двулучепреломляющие кристаллы	Кристаллы, окруженные моноклеарными и многоядерными гигантскими клетками в срезе ткани
Tantillo T.J. et al. [22]	76	муж.	Локтевой сустав	Ромбовидные кристаллы	Фрагменты фиброзной ткани с внедренными гранулярными пурпурными отложениями, состоящими из перекрывающихся ромбовидных кристаллов, а также ассоциированная грануляционная ткань
Chakravorty A. et al. [23]	81	муж.	Интрадуральное отложение в области поясничного отдела позвоночника	Ромбовидные кристаллы	Нет данных
Linthoudt D.V. [24]	81	муж.	Область проксимального межфалангового сустава кисти	Ромбовидные кристаллы со слегка положительным двулучепреломлением	Аморфный кластер, окруженный фиброзной тканью, содержащей гистиоциты, некоторые воспалительные клетки и многоядерные гигантские клетки

Примечание: ПФК – пирофосфат кальция

Таким образом, псевдоточечная форма БДПК чаще всего наблюдается у пациентов среднего и пожилого возраста. Описаны различные локализации отложений кристаллов ПФК: суставы (лучезапястный, голеностопный, локтевой, височно-нижнечелюстной), позвоночник и мягкие ткани. Отмечено, что от момента появления первых симптомов до постановки диагноза проходило несколько лет. Отсроченная верификация диагноза в большинстве случаев связана с медленным прогрессированием кристаллических конгломератов. Во всех указанных статьях акцентируется внимание на сложностях дифференциальной диагностики из-за массивных отложений кристаллов ПФК, которые могут имитировать опухолевые образования. При этом подчеркивается важность проведения поляризационной световой микроскопии для точной верификации диагноза, чтобы по возможности избежать хирургического вмешательства. Наиболее редкие клинические случаи, такие как внутрикостные поражения, сопровождающиеся патологическими переломами [22], интрадуральные отложения кристаллов ПФК [23], поражение среднего уха [25] с развитием неврологической симптоматики [23] и нарушением подвижности сустава [24], подтверждают, что болезнь может приводить к тяжелым изменениям в организме.

При отсутствии возможности проведения поляризационной световой микроскопии или в случае получения отрицательного результата вследствие низкой концентрации кристаллов в синовиальной жидкости необходимо использовать иные методы диагностики. Рентгенография

суставов – наиболее доступный метод выявления ХК, однако, как уже указано выше, она обладает низкой специфичностью и чувствительностью [9] и может быть информативна только при наличии крупных депозитов ПФК [26]. Альтернативным методом визуализации является УЗИ – более чувствительный и специфичный способ выявления депозитов меньшего размера. Характерными признаками кристаллов ПФК при УЗИ являются наличие тонких, параллельных поверхности гиалинового хряща гиперэхогенных лент, пунктирных или округлых депозитов, а также гомогенных гиперэхогенных узлов [27]. КТ при БДПК используется чаще при аксиальном поражении, так как это наиболее информативный метод [26]. Она позволяет более точно определить границы образования и его связь с подлежащими структурами. Однако при оценке периферических поражений КТ применяется реже из-за доступности рентгенографии и УЗИ.

МРТ может использоваться для выявления распространения процесса на сухожильно-связочный аппарат, суставы и, возможно, связанную с этим воспалительную реакцию. При этом стоит помнить, что кристаллы ПФК при МРТ не визуализируются, и для подтверждения их наличия требуется использование дополнительных методов. Сравнительно новым методом обнаружения депонирования кальция является ДЭКТ, которая может использоваться для визуализации труднодоступных для аспирации синовиальной жидкости областей [28]. Однако нужно помнить, что опухоли в отдельных случаях также

склонны к кальцификации. Как и в большинстве представленных, так и в нашем случае диагноз верифицируется по наличию кристаллов ромбовидной формы со слегка положительным двулучепреломлением при поляризационной микроскопии.

Заключение

Нами описан случай БДПК с развитием псевдотопического образования вследствие формирования конгломератов кристаллов ПФК в кисти. Приведенное наблюдение демонстрирует сложность диагностики и дифференциального диагноза. Инструментальные методы исследования для визуализации, а также проведение поляризационной микроскопии синовиальной жидкости, подтверждающее наличие кристаллов, помогают верифицировать диагноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барскова ВГ, Ильина АЕ, Семенова ЛА, Раденска-Лоповок СГ, Осипянец МА, Смирнов АВ, и др. Пирофосфатная артропатия – ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов. *Современная ревматология*. 2010;4(2):5-11. [Barskova VG, Ilyina AE, Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Osipyants MA, Smirnov AV, et al. Pyrophosphate arthropathy is a rheumatological iceberg syndrome: Time to reassess its importance in joint diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(2):5-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-595
2. Pineda C, Sandoval H, Pérez-Neri I, Soto-Fajardo C, Carranza-Enríquez F. Calcium pyrophosphate deposition disease: Historical overview and potential gaps. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1380135. doi: 10.3389/fmed.2024.1380135
3. McCarty DJ. Crystal-induced inflammation of the joints. *Annu Rev Med*. 1970;21:357-366. doi: 10.1146/annurev.me.21.020170.002041
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-570. doi: 10.1136/ard.2010.139105
5. Sadiq M, Nayak M, Farheen A, Digge V. An unusual case of huge tophaceous pseudogout mimicking as a tumor-like lesion around the ankle joint: A case report and literature review. *Case Rep Orthop*. 2019;2019:9617184. doi: 10.1155/2019/9617184
6. Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС, Желябина ОВ. Поражение шейного отдела позвоночника при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (описание клинического случая). *Современная ревматология*. 2021;15(5):85-88. [Cheremushkina EV, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Cervical vertebrae affection in calcium pyrophosphate crystal deposition disease (description of a clinical case). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):85-88 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-85-88
7. Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: An aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;12:263-264.
8. Abhishek A, Tedeschi SK, Pascart T, Latourte A, Dalbeth N, Neogi T, et al. The 2023 ACR/EULAR classification criteria for calcium pyrophosphate deposition disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1703-1713. doi: 10.1002/art.42619
9. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):651-656. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):651-656 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-651-656
10. Reijniers M, Schwabl C, Klauser A. Imaging of crystal disorders: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease, calcium hydroxyapatite crystal deposition disease and gout pathophysiology, imaging, and diagnosis. *Radiol Clin North Am*. 2022;60(4):641-656. doi: 10.1016/j.rcl.2022.03.007
11. Yamakawa K, Iwasaki H, Ohjimi Y, Kikuchi M, Iwashita A, Isayama T, et al. Tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. A clinicopathologic analysis of five cases. *Pathol Res Pract*. 2001;197(7):499-506. doi: 10.1078/0344-0338-00118
12. Boyce AM, Lee AE, Roszko KL, Gafni RI. Hyperphosphatemic tumoral calcinosis: Pathogenesis, clinical presentation, and challenges in management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:293. doi: 10.3389/fendo.2020.00293
13. Костик ММ, Раупов РК, Авраменко ВВ, Красногорская ОЛ, Чикова ИА, Масалова ВВ, и др. Пигментный виллонодулярный синовит (теносиновиальная гигантоклеточная опухоль) в практике ревматолога: обзор литературы и собственный опыт ведения пациентов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(3):112-119. [Raupov RK, Kostik MM, Avramenko VV, Krasnogorskaya OL, Chikova IA, Masalova VV, et al. Pigmented villonodular synovitis (tenosynovial giant cell tumor) in rheumatologists' practice: Literature review and own patient management experience. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(3):112-119 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-112-119
14. Денисов ЛН, Нестеренко ВА, Смирнов АВ. Пигментный виллонодулярный синовит: обзор литературы и описание клинического случая. *Современная ревматология*. 2022;16(3):91-95. [Denisov LN, Nesterenko VA, Smirnov AV. Pigmented villonodular synovitis: Literature review and case report. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):91-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-91-95
15. Елисеев МС. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *РМЖ*. 2015;7:410. [Eliseev MS. Algorithm for diagnostics and treatment of gout. *RMJ*. 2015;7:410 (In Russ.)].
16. Nakamura O, Kaji Y, Yamagami Y, Yamaguchi K, Nishimura H, Fukuoka N, et al. A rare case of tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease of the wrist joint. *Case Rep Orthop*. 2015;2015:313291. doi: 10.1155/2015/313291
17. Rothschild BM, Round MJ. Subcutaneous crystal deposition in pseudogout. *JAMA*. 1980;244(18):2079-2080.
18. Allen EA, Ali SZ, Erozan YS. Tumoral calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: Cytopathologic findings on fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 1996;15(4):349-351. doi: 10.1002/(SICI)1097-0339(199611)15:4<349::AID-DC20>3.0.CO;2-N
19. Pakzad K, Yang YJ, Ambrose JL, Landas SK. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease by fine needle aspiration biopsy: A case report. *Acta Cytol*. 2002;46(1):46-49. doi: 10.1159/000326715

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

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Пациентом подписано информированное согласие на использование фотографий в качестве обучающего материала.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

20. Biankin S, Jaworski R, Mawad S. Tumoural calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease presenting clinically as a malignant soft tissue mass diagnosed on fine needle aspiration biopsy. *Pathology*. 2002;34(4):336-338. doi: 10.1080/003130202760120490
21. Naqvi AH, Abraham JL, Kellman RM, Khurana KK. Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD)/pseudogout of the temporomandibular joint – FNA findings and microanalysis. *Cytojournal*. 2008;5:8. doi: 10.1186/1742-6413-5-8
22. Tantillo TJ, Chang K, Tan S, Sirotnikov S, Goodman HJ. An unusual pathologic ulna fracture induced by intraosseous tumoral calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *J Hand Surg Glob Online*. 2022;4(4):233-238. doi: 10.1016/j.jhsg.2022.04.010
23. Chakravorty A, Murambi RT, Cherukuri RKV. Intradural calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: Case report. *J Neurosurg Spine*. 2021;34(5):804-807. doi: 10.3171/2020.9.SPINE201010
24. Linthoudt DV. Tophus digital de cristaux de pyrophosphate de calcium. *Rev Med Suisse*. 2009;5(205):1223-1227. doi: 10.53738/REVMED.2009.5.205.1223
25. Akella DS, Ghezavati A, Siddiqui HA, Erbele ID. Middle ear tophi: A case series of two unusual lesions and a report of facial weakness and review of the literature. *Otol Neurotol*. 2024;45(4):e333-e336. doi: 10.1097/MAO.0000000000004159
26. Pascart T, Filippou G, Lioté F, Sirotti S, Jauffret C, Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(11):e791-e804. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00122-X
27. Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). *РМЖ*. 2012;7:350. [Barskova VG. Diagnostics of calcium pyrophosphate crystal deposition disease (pyrophosphate arthropathy). *RMJ*. 2012;7:350 (In Russ.)].
28. Елисеев МС, Новикова АМ, Желябина ОВ. Хондрокальциноз как ранний признак первичного гиперпаратиреоза. *Доктор. Ру*. 2020;19(11):52-55. [Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV. Chondrocalcinosis: An early sign of primary hyperparathyroidism. *Doctor.Ru*. 2020;19(11):52-55 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-52-55

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

Супрун М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>

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

Семенова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>



Артлегия®

олокизумаб

ИСКУССТВО В КАЖДОМ ДВИЖЕНИИ



www.artlegia.com

Олокизумаб – первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита^{1,2}, блокирующий цитокин, а не рецептор^{1,3,4}

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП- 006218 от 21.05.2020, внесение изменений в инструкцию от 19.02.2024 <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> 01.10.2024

² <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов и др) 01.10.2024
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) 01.10.2024

³ Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. MAbs. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шой С., Борн Т., Майер С., Каррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапеки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130)

⁴ Hunter S.A. 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, прием иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов, контактировавших с больными туберкулезом. Перед применением препарата Артлегия у таких пациентов следует оценить соотношение риска и пользы применения препарата; у пациентов с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника; у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью.

Побочное действие: нежелательные реакции, отмечавшиеся при терапии олокизумабом: очень часто: повышение активности АЛТ; часто: латентный туберкулез, фарингит, конъюнктивит, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; повышение содержания липидов в крови; гипертензия; диарея, боль в животе; повышенная концентрация прямого и непрямого билирубина; повышенная активность печеночных ферментов, (печеночных трансаминаз, АСТ); сыпь, дерматит; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции; повышение уровня ГПТ; нечасто: сепсис; грибковая инфекция кожи; лекарственная гиперчувствительность; гипотиреоз; сахарный диабет; мигрень; стенокардия; фибрилляция предсердий; тромбоз глубоких вен; интерстициальное заболевание легких; гастрит; миеозит; 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.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru.

Производитель: АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20.

ПРОМ-091224002
от 18.12.2024
РЕЦЕПТА

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, РАСПРОСТРАНЕНИЯ НА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЯХ. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ И НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЕЕ



Р-ФАРМ
Иновационные
технологии
здоровья