

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Лила, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Заместитель главного редактора

Д.А. Сычев, д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории тромбозов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Научный редактор

Ю.А. Олюнин, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидных артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Алексеева, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Л.И. Алексеева, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Б.С. Белов, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.И. Бялик, д.м.н., травматолог-ортопед, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, заведующий ревматологическим отделением Городской клинической больницы №2 Владивостока, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист ревматолог Приморского края, Владивосток

И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

А.Е. Каратеев, д.м.н., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

2025;19(2)

Т.В. Коротаева, д.м.н., начальник отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

М.М. Костик, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.В. Лапин, к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Г.В. Лукина, д.м.н., руководитель отдела ревматологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой протекции внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

А.П. Ребров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

С.О. Салугина, д.м.н., ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.А. Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории остеоартрита отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Н.В. Торопова, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

П.А. Шестерня, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой протекции внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, медицинский факультет имени Саклера, Тель-Авивский университет, Рамат-Авив, Израиль

А. Баланеску, профессор, Госпиталь Св. Марии, Университет медицины и фармации «Карол Давила», Бухарест, Румыния

Л. Гроппа, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемичану, председатель Ассоциации ревматологов Республики Молдова, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, кафедра внутренних болезней и ревматологии Медицинского университета Силезии, Катовице, Польша

М. Матуччи-Церинич, профессор, Университет Флоренции, Флоренция, Италия

К. Селми, профессор, Университет Милана, Милан, Италия

Г. Тогизбаев, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по постдипломному образованию Министерства здравоохранения Республики Казахстан, председатель ОО «Казахская коллегия ревматологов», заведующий отделением терапии №2 (ревматологии) НИИ Кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., д. 1,
корп. 58, оф. 45,

Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

*Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов. Ответственность за содержа-
ние рекламы несут рекламодатели.*

*Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия.
ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.*

Современная ревматология. 2025;19(2):1–131

Подписано в печать 14.04.2025
Отпечатано в типографии «Бипринт»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 70678
<https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/f14098/>

The journal is included in the list of scientific periodicals of the Russian Federation, which are recommended for publishing the main results of dissertations on the scientific degree of Candidate of Science and on the degree of Doctor of Science

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

IT IS A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL Published since 2007

The journal
is included in the
S C O P U S
abstract
database

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Head, Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Scientific Editor

Yu.A. Olyunin, MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

EDITORIAL BOARD

E.I. Alekseeva, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

L.I. Alekseeva, MD, PhD, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, professor, Department of Rheumatology, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

B.S. Belov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Department of Inflammatory Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.I. Byalik, MD, PhD, Traumatologist/Orthopedist, Higher-Category Physician, Leading Researcher, Laboratory for Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

A.I. Dubikov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, Vladivostok City Clinical Hospital Two; Head, Department of Internal Medicine, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok

I.A. Zborovskaya, MD, PhD, Professor, Director, A.B. Zborovsky Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

A.E. Karateev, MD, PhD, Head of the Department of Inflammatory Joint Diseases, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

2025;19(2)

T.V. Korotaeva, MD, PhD, Head of the Department of Spondyloarthritis, Head of the Laboratory of Psoriatic Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

M.M. Kostik, MD, PhD, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

S.V. Lapin, MD, PhD, Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of Russia; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

G.V. Lukina, MD, PhD, Head, Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

T.A. Raskina, MD, PhD, Professor, Head, Department for Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

A.P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov

S.O. Salugina, MD, Leading Researcher, Department of Pediatric Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.A. Taskina, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Osteoarthritis, Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

N.V. Toroptsova, MD, PhD, Head, Laboratory of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

P.A. Shesternya, MD, PhD, Professor, Vice-rector for Research, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

N.A. Shostak, MD, PhD, Professor, Head, Acad. A.I. Nesterov Department of Intermediate Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, PhD, Professor, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

A. Balanescu, MD, PhD, Professor, St. Mary Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

L. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology, N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology; Chairman, Association of Rheumatology of the Republic of Moldova, Chisinau, Moldova

E. Kucharz, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

M. Matucci-Cerinic, FRCP, FACR, FBSR, Hon Professor of Rheumatology, the University of Florence, Florence, Italy

C. Selmi, MD, PhD, Professor, University of Milan, Milan, Italy

G. Togizbayev, MD, PhD, Professor, Chief Freelance Specialist in Postgraduate Education, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chairman, Kazakh College of Rheumatology; Head, Therapy (Rheumatology) Department Two, Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan

С О Д Е Р Ж А Н И Е

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Лиля А.М., Маслянский А.Л., Дибров Д.А., Торгашина А.В., Зоткин Е.Г., Самсонов М.Ю.

Деплеционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 1. Фундаментальные предпосылки и эффективность современных технологий лечения: анти-В-клеточные препараты и CAR-T-терапия 7

ЛЕКЦИЯ

Тарасова Г.М., Егорова О.Н., Решетняк Т.М., Койлубаева Г.М., Болотбекова А.М.

Имитаторы васкулита. Часть 1. Имитация васкулита крупных и средних сосудов: инфекции, негенетические васкулопатии 18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Коломейчук А.А., Ананьева Л.П., Хелковская-Сергеева А.Н., Колтакова А.Д.,
Птичкина Л.В., Казаков Д.О.

Сравнение данных магнитно-резонансной томографии мышц с клинико-лабораторными параметрами при динамическом наблюдении пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями 26

Решетняк Т.М., Черкасова М.В., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С., Лиля А.М.

Исследование антифосфолипидных антител иммуноферментным и хемилюминесцентным методами 32

Шестерня П.А., Загребнева А.И., Антипова О.В., Арбузова Ю.В., Банникова И.Г., Белозерцева Л.В.,
Богданова Е.А., Быкова С.А., Василенко Е.А., Виноградова И.Б., Давидьян С.Ю., Епифанова О.Е.,
Земерова Е.В., Злобин М.В., Иванова Л.В., Ильина Н.А., Илюшина Л.В., Ключникова Е.П.,
Макеевнина А.В., Мясоутова Э.Р., Наконечная Е.Э., Павлова А.Б., Плаксина Т.В., Рыбин А.В.,
Сальникова Т.С., Солодовникова Л.В., Федорова А.В., Черенцова И.А., Яковлева Е.В., Якупова С.П.,
Алексеев Е.Н., Лиля А.М.

Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики 39

Литвинова М.А., Буланов Н.М., Новиков П.И., Чжао Ц., Мунблит Д.Б., Моисеев С.В.

Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование 50

Теплякова О.В., Евстигнеева Л.П., Петухова Т.С., Долишная Е.О.

Об использовании стратегии «Лечение до достижения цели» и выявлении когорты труднолечимых пациентов, страдающих ревматоидным артритом, в реальной клинической практике 58

Паневин Т.С., Попкова Т.В., Зоткин Е.Г., Глухова С.И., Диатроптов М.Е.

Клинические особенности системной красной волчанки у мужчин в зависимости от уровня тестостерона 63

Юшина Е.С., Зюнова Е.В., Лукша Е.Б., Орлов Д.Н., Рерих В.В., Кокшарова В.Н.

Коморбидная патология у пациентов с поздней стадией анкилозирующего спондилита 70

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Гусева И.А., Желябина О.В., Кузьмина Я.И.

Эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена ABCG2 (V12M; rs2231137 и Q141K; rs2231142) 78

Филатова Е.С., Каратеев А.Е., Глухова С.И., Лиля А.М.

Эффективность комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами для контроля боли при остеоартрите: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований 84

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В., Кузьмина Я.И.

Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня мочевой кислоты, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек 92

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Лушпаева Ю.А.

Опыт применения селективного ингибитора Янус-киназы упатацитиниба у пациента с псориатическим артритом (клиническое наблюдение) 98

ОБОЗРЫ

Полевой И.В., Роскидайло А.А., Лиля А.М., Макаров М.А.

Технические особенности и современные тенденции эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с анкилозирующим спондилитом 102

Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С.

Серьезные коморбидные инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов: частота, структура, факторы риска 107

Гриднева Г.И., Белов Б.С., Толбеева М.С., Аронова Е.С.

Парвовирусная В19-инфекция и ее роль в ревматологии 113

Свиницкая И.С., Аганов Д.С., Раймиев К.В., Мерлушкина А.С., Топорков М.М., Жигулина А.И.

Остеоартрит: современные аспекты патогенеза, акцент на низкоинтенсивное воспаление 119

CURRENT ISSUE*Lila A.M., Maslyanskiy A.L., Dibrov D.A., Torgashina A.V., Zotkin E.G., Samsonov M.Yu.*

- Depletion-restitution therapy for autoimmune rheumatic diseases. Part 1. Fundamental prerequisites and efficacy of modern treatment technologies: anti-B-cell drugs and CAR-T therapy 7

LECTURE*Tarasova G.M., Egorova O.N., Reshetnyak T.M., Koylubaeva G.M., Bolotbekova A.M.*

- Mimickers of vasculitis. Part I. Large and medium vessel vasculitis mimickers: infections, non-genetic vasculopathy 18

ORIGINAL INVESTIGATIONS*Kolomeyichuk A.A., Ananyeva L.P., Helkovskaya-Sergeeva A.N., Koltakova A.D.,**Ptichkina L.V., Kazakov D.O.*

- Comparison of muscle magnetic resonance imaging data with clinical and laboratory parameters in follow-up of patients with idiopathic inflammatory myopathy 26

Reshetnyak T.M., Cherkasova M.V., Cheldieva F.A., Nurbaeva K.S., Lila A.M.

- Assessment of antiphospholipid antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay and chemiluminescent method 32

Shesternya P.A., Zagrebneva A.I., Antipova O.V., Arbuzova Yu.V., Bannikova I.G., Belozertseva L.V., Bogdanova E.A., Bykova S.A., Vasilenko E.A., Vinogradova I.B., Davidyan S.Yu., Epifanova O.E., Zemerova E.V., Zlobin M.V., Ivanova L.V., Ilyina N.A., Ilyushina L.V., Klyuchnikova E.P., Makevnina A.V., Myasoutova E.R., Nakonechnaya E.E., Pavlova A.B., Plaksina T.V., Rybin A.V., Salnikova T.S., Solodovnikova L.V., Fedorova A.V., Cherencova I.A., Jakovleva E.V., Yakupova S.P., Alekseev E.N., Lila A.M.

- Use of olokizumab, a direct interleukin 6 inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: real-world evidence 39

Litvinova M.A., Bulanov N.M., Novikov P.I., Zhao J., Munblit D., Moiseev S.V.

- Comorbid infections in patients with ANCA-associated systemic vasculitis: a prospective cohort study 50

Teplyakova O.V., Evstigneeva L.P., Petukhova T.S., Dolishnaya E.O.

- On the application of the “treat-to-target” strategy and the identification of a cohort of difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis in real-world clinical practice 58

Panevin T.S., Popkova T.V., Zotkin E.G., Glukhova S.I., Diatroptov M.E.

- Clinical features of systemic lupus erythematosus in men depending on testosterone levels 63

Yushina E.S., Zonova E.V., Luksha E.B., Orlov D.N., Rerikh V.V., Koksharova V.N.

- Comorbid pathology in patients with late-stage ankylosing spondylitis 70

Eliseev M.S., Chikina M.N., Guseva I.A., Zhelyabina O.V., Kuzmina Ya.I.

- The efficacy of colchicine in patients with gout with different missense genetic variants of the *ABCG2* gene (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*) 78

Filatova E.S., Karateev A.E., Glukhova S.I., Lila A.M.

- The efficacy of a complex of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ in combination with nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain control in osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials 84

Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V., Kuzmina Ya.I.

- The dose of febuxostat required to achieve the target level of uric acid in patients with normal and impaired renal function 92

CLINICAL OBSERVATIONS*Lushpaeva Yu.A.*

- The use of selective Janus kinase inhibitor upadacitinib in a patient with psoriatic arthritis (clinical observation) 98

REVIEWS*Polevoy I.V., Roskidaylo A.A., Lila A.M., Makarov M.A.*

- Technical features and current trends of hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis 102

Baranova M.M., Muravyova N.V., Belov B.S.

- Severe comorbid infections in patients with inflammatory joint diseases: frequency, structure, risk factors 107

Gridneva G.I., Belov B.S., Tolbeeva M.S., Aronova E.S.

- Parvovirus B19 infection and its role in rheumatology 113

Svintsitskaya I.S., Aganov D.S., Raimuev K.V., Merlushkina A.S., Toporkov M.M., Zhigulina A.I.

- Osteoarthritis: modern aspects of pathogenesis, focus on low-intensity inflammation 119

Эта статья открывает цикл публикаций, посвященных актуальной проблеме достижения ремиссии аутоиммунных заболеваний посредством деpleции аутореактивных клеток. В публикациях будут представлены фундаментальные аспекты аутоиммунитета с выделением потенциальных мишеней терапии и наиболее эффективные современные подходы к редукции пула целевых клеток.

Деpleционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 1. Фундаментальные предпосылки и эффективность современных технологий лечения: анти-В-клеточные препараты и CAR-T-терапия

Ли́ла А.М.^{1,2}, Маслянский А.Л.^{1,3,4}, Дибров Д.А.¹, Торгашина А.В.¹,
Зоткин Е.Г.¹, Самсонов М.Ю.⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ⁵АО «Р-ФАРМ», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁴Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ⁵Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111

Ключевым звеном патогенеза системных аутоиммунных ревматических заболеваний являются нарушение иммунологической толерантности и формирование пула аутореактивных клеток. Последствиями этого становятся неконтролируемая активация эффекторного звена клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты и плазматические клетки) звеньев иммунитета, пролиферация аутореактивных клонов, формирование и персистенция клеток иммунологической памяти. При этом Т-, В- и плазматические клетки иммунологической памяти во взаимодействии с комплексом патогенных сигналов микроокружения обеспечивают стабильность и адаптивность формирующегося воспалительного процесса.

В современной клинической практике при назначении лекарственных препаратов превалирует подход «терапевтической пирамиды» с постепенной эскалацией воздействия до достижения ремиссии. Он не затрагивает механизмы иммунологической толерантности, в связи с чем проводится пожизненно и ассоциирован с множеством нежелательных явлений.

Предлагается использование термина «деpleционно-реституционная терапия» — ДРТ [depletion (англ.) — опустошение, истощение; restitutio ad integrum (лат.) — восстановление до первоначального, полное восстановление] для альтернативного подхода, который характеризует методы, основанные на массивном кратковременном цитотоксическом воздействии, приводящем к глубокой редукции патогенных аутореактивных клеточных клонов с последующей репопуляцией за счет «наивных» клеточных элементов и, соответственно, восстановлению механизмов толерантности и формированию сверхдлительной безлекарственной ремиссии.

В настоящее время принципы ДРТ уже интегрированы в онкогематологию и неврологию. Наиболее перспективными потенциальными мишенями такой терапии в ревматологии считаются эффекторы гуморального звена иммунитета: В-клетки, плазмобласты и плазматические клетки. К наиболее перспективным средствам реализации данного подхода можно отнести CAR-T-клетки и терапевтические биспецифические моноклональные антитела.

Ключевые слова: деpleционная терапия; деpleционно-реституционная терапия; В-клетки; плазматические клетки; биспецифические антитела; моноклональные антитела.

Контакты: Данил Алексеевич Дибров; dibrov995@gmail.com

Для ссылки: Ли́ла АМ, Маслянский АЛ, Дибров ДА, Торгашина АВ, Зоткин ЕГ, Самсонов МЮ. Деpleционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 1. Фундаментальные предпосылки и эффективность современных технологий лечения: анти-В-клеточные препараты и CAR-T-терапия. Современная ревматология. 2025;19(2):7–17. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-7-17

**Depletion-restitution therapy for autoimmune rheumatic diseases. Part 1.
Fundamental prerequisites and efficacy of modern treatment technologies:
anti-B-cell drugs and CAR-T therapy**

**Lila A.M.^{1,2}, Maslyanskiy A.L.^{1,3,4}, Dibrov D.A.¹, Torgashina A.V.¹,
Zotkin E.G.¹, Samsonov M.Yu.⁵**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ⁴St Petersburg State University, Saint-Petersburg;

⁵R-Pharm JSC, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³2, Akkuratova Street, Saint-Petersburg 197341, Russia; ⁴7–9, Universitetskaya Embankment, Saint-Petersburg 199034, Russia; ⁵111, Leninsky Prospekt, Moscow 119421, Russia

The key element in the pathogenesis of systemic autoimmune rheumatic diseases is the breakdown of immunological tolerance and the formation of a pool of autoreactive cells. This leads to uncontrolled activation of the effector arm of cellular (T-lymphocytes) and humoral (B-lymphocytes and plasma cells) immunity, proliferation of autoreactive clones, and the formation and persistence of immunological memory cells. In this process, T-cells, B-cells, and plasma cells of immunological memory, in interaction with a complex of pathogenic signals from the microenvironment, ensure the stability and adaptability of the developing inflammatory process.

In modern clinical practice, the prevailing approach to prescribing medications is the "therapeutic pyramid" strategy, which involves gradual escalation of treatment until remission is achieved. This approach does not address the mechanisms of immunological tolerance and, as a result, requires lifelong therapy and is associated with numerous adverse effects.

The term "depletion-restitution therapy" is proposed (from English "depletion" – exhaustion; and Latin "restitutio ad integrum" – restoration to the original state, complete recovery) to describe an alternative approach. This approach is characterized by methods based on massive, short-term cytotoxic impact, leading to profound reduction of pathogenic autoreactive cellular clones, followed by repopulation with "naive" cellular elements. Consequently, this restores tolerance mechanisms and enables the formation of ultra-long, drug-free remissions.

Currently, the principles of depletion-restitution therapy have already been integrated into oncology, hematology, and neurology. Among the most promising potential targets for such therapy in rheumatology are the effectors of the humoral immune system: B-cells, plasmablasts, and plasma cells. At the present stage, the most promising methods for implementing this approach are CAR-T cells and therapeutic bispecific monoclonal antibodies.

Key words: depletion therapy; depletion-restitution therapy; B-cells; plasma cells; bispecific antibodies; monoclonal antibodies.

Contact: Danil Alekseevich Dibrov; dibrov995@gmail.com

For reference: Lila AM, Maslyanskiy AL, Dibrov DA, Torgashina AV, Zotkin EG, Samsonov MYu. Depletion-restitution therapy for autoimmune rheumatic diseases. Part 1. Fundamental prerequisites and efficacy of modern treatment technologies: anti-B-cell drugs and CAR-T therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal* 2025;19(2):7–17. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-7-17

**Системные аутоиммунные ревматические заболевания,
проблема иммунологической толерантности,
основные клетки-эффекторы**

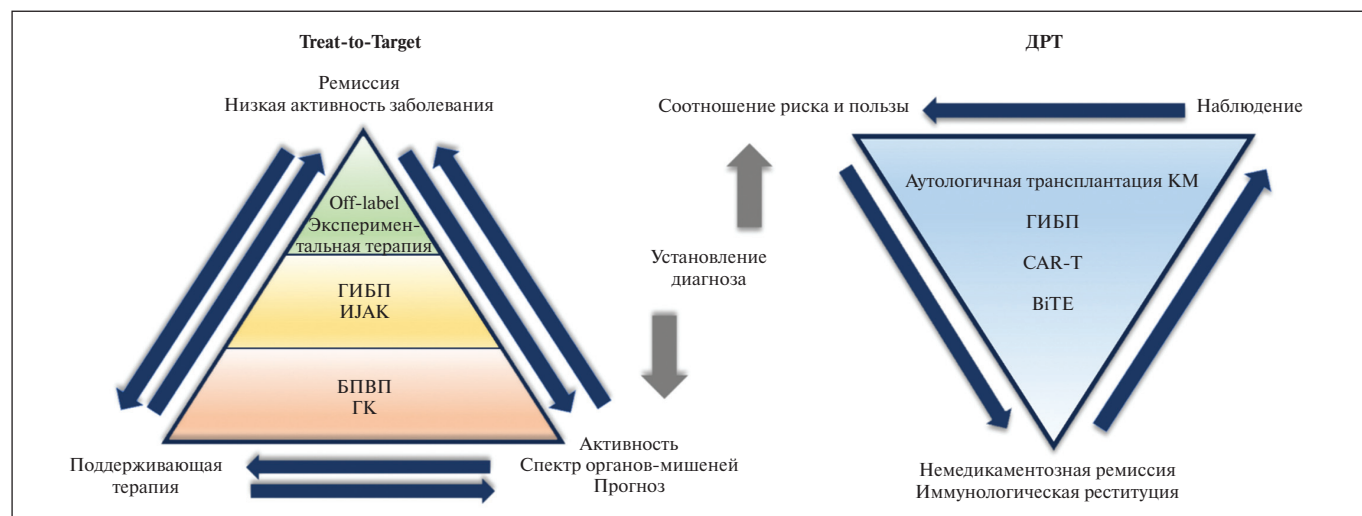
Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) представляют собой сложную междисциплинарную проблему современной медицины, что связано с их широкой распространенностью, клинико-иммунологической гетерогенностью, хроническим, инвалидизирующим течением и ограниченной эффективностью терапии. Фундаментальным звеном патогенеза нозологических форм этой группы является дисрегуляция иммунной системы, приводящая к нарушениям механизма центральной и периферической иммунологической толерантности [1, 2]. Последствиями становятся неконтролируемая активация эффекторного звена клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты и плазматические клетки) иммунитета, пролиферация аутореактивных клонов, формирование и персистенция клеток иммунологической памяти. При этом Т-, В- и плазматические клетки иммунологической памяти во взаимодействии с комплексом патогенных сигналов микроокружения обеспечивают стабильность и адаптивность формирующегося воспалительного процесса [3]. Эти изменения во многом определяют как хронический, прогрессирующий характер САРЗ, так и существенные сложности в достижении стойкой ремиссии заболеваний этой группы.

Современные режимы базисной терапии САРЗ, несмотря на определенные успехи, в целом характеризуются ограниченной эффективностью [4, 5]. Они во многом базируются на принципе «терапевтической пирамиды», впервые предложенном для лечения ревматоидного артрита (РА) [6, 7]. Титрование дозы базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), переход при их недостаточной эффективности к лекарственным средствам с альтернативными механизмами действия, использование при резистентных формах различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или лекарственных комбинаций, при условии регулярного мониторингирования количественных показателей активности патологии и переносимости терапии (стратегия Treat-to-Target), в большинстве случаев обеспечивают контроль иммуновоспалительной активности заболеваний. Однако данный подход принципиально не решает проблему восстановления иммунологической толерантности, что диктует необходимость неопределенно длительного (зачастую пожизненного) лечения. Безусловно, подобный режим применения БПВП и особенно глюкокортикоидов (ГК) сопряжен с риском хронической иммуносупрессии и метаболических нарушений, который будет определяться не только разовыми, но и кумулятивными дозами лекарственных средств и продолжительностью их применения [8, 9].

Перспективной, но малоизученной опцией терапии САРЗ являются методы, основанные на массивном кратковременном цитотоксическом воздействии, приводящем к глубокой редукции патогенных аутореактивных клеточных клонов с последующей репопуляцией за счет «наивных» клеточных элементов и, соответственно, восстановлению механизмов толерантности и формированию безлекарственной ремиссии [10]. Для обозначения подобного подхода в отечественной и зарубежной литературе устоявшаяся терминология пока отсутствует, используются термины «деплеционная терапия», «пульс-терапия иммунного восстановления» (pulsed immune reconstitution therapy), «иммунная перезагрузка» и др. Мы предлагаем термин «деплеционно-реституционная терапия» – ДРТ [*depletion* (англ.) – опустошение, истощение; *restitutio ad integrum* (лат.) – восстановление до первоначального, полное восстановление]. Для достижения данного эффекта были разработаны различные схемы циклической высокодозной химиотерапии и терапии ГИБП, модификации аутологичной трансплантации стволовых клеток костного мозга (КМ) и в последние годы – терапия аутологичными модифицированными Т-клетками, экспрессирующими химерный

длительных периодов безлекарственной ремиссии (на протяжении нескольких лет; см. рисунок). Интересные данные представили М. Нескег и соавт. [14], которые посредством анализа транскриптома продемонстрировали существенные функциональные различия между циркулирующими В-клетками в периоды до деплеционной терапии и после репопуляции клеток, что подтверждало возможность достижения «иммунной перезагрузки».

Попытки использования аутологичной трансплантации стволовых клеток КМ при рефрактерных вариантах течения САРЗ, прежде всего рассеянного склероза и системной склеродермии (ССД), также показали многообещающие результаты в долгосрочной перспективе – достижение многолетней безлекарственной ремиссии, регресс или стабилизацию поражения органов-мишеней. Однако существенная стоимость метода, технические сложности, высокий риск развития инфекций, вторичных злокачественных опухолей, лекарственного поражения внутренних органов, связанный преимущественно с использованием высокодозной химиотерапии на этапе кондиционирования, все еще остаются значительным барьером для его широкого внедрения [15, 16].



Сравнение подходов к терапии САРЗ. ИАК (Janus kinase inhibitors) – ингибиторы Янус-киназ; BiTE (bispecific T-cell engagers) – биспецифические молекулы-активаторы Т-клеток

Comparison of approaches to systemic autoimmune rheumatic diseases treatment. ИАК – Janus kinase inhibitors; BiTE – bispecific T-cell engagers

генно-инженерный антиген-распознающий рецептор (chimeric antigen receptor, CAR) различной специфичности [11, 12].

Значительный опыт ДРТ был накоплен в лечении аутоиммунного демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы – рассеянного склероза. В многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что непродолжительное циклическое применение кладрибина – высокоактивного цитостатического препарата, приводящего к стойкой и выраженной деплеции В-лимфоцитов, или алемтузумаба – гуманизированных моноклональных антител к CD52, маркеру, экспрессируемому широким кругом клеток иммунной системы, прежде всего зрелыми Т- и В-лимфоцитами, оказывало отчетливый болезнь-модифицирующий эффект [13]. Короткие курсы терапии этими препаратами, хотя и сопровождались риском развития нежелательных явлений (НЯ), прежде всего инфекций, однако зачастую позволяли достичь сверх-

Эффекторы гуморального звена иммунитета (В-клетки, плазматические клетки) как перспективные мишени ДРТ САРЗ

Центральное значение в иммунопатогенезе САРЗ принадлежит В-клеткам. Выживание, пролиферация и экспансия аутореактивных В-клеточных клонов связаны с нарушениями механизмов центральной и периферической толерантности и лежат в основе инициации, хронизации и прогрессирования самоподдерживающегося воспалительного процесса [1, 2, 17]. При этом патогенетическая роль В-клеток многогранна и включает в себя функции, как зависимые, так и не зависимые от синтеза аутоантител (аутоАТ).

К основным антителозависимым механизмам САРЗ относятся: собственно продукция патогенных аутоАТ, источниками которых являются потомки В-клеток различной степени зрелости (плазмобласты и плазматические клетки, в том числе длительно живущие), формирование иммунных комплексов, антителозависимая клеточно-опосредованная

цитотоксичность, стимуляция клеток иммунной системы и активация системы комплемента под влиянием Fcγ-рецептора (FcγR) [17, 18]. В основном независимыми от аутоАТ являются антигенпрезентирующая функция В-лимфоцитов, их участие в механизмах неоплазматического, синтез провоспалительных цитокинов, воздействие на Т-регуляторные клетки (T-reg) и, наконец, активация Т-клеток [18]. Широкий спектр биологических эффектов, опосредованных В-клетками, объясняет влияние анти-В-клеточной терапии не только на гуморальное, но и на клеточное звено иммунитета.

Наиболее изученной представляется роль В-клеток в патогенезе РА и системных заболеваний соединительной ткани. АутоАТ обнаруживаются у 70–80% пациентов с РА, основными представителями РА-специфических аутоАТ являются аутоАТ к Fc-фрагменту IgG (ревматоидный фактор – РФ – класса IgM) и циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [19, 20]. Показано, что IgM РФ и АЦЦП участвуют в формировании иммунных комплексов в синовиальной ткани с последующей стимуляцией макрофагов и синтезом провоспалительных цитокинов [21]. Уровень АЦЦП коррелирует с количеством клеток, имеющих В-клеточные рецепторы, специфичные к цитруллинированным белкам [22]. Основными субпопуляциями клеток, продуцирующими аутоАТ к цитруллинсодержащим белкам и/или экспрессирующих В-клеточный рецептор соответствующей специфичности, являются постгерминативные В-клетки памяти, плазмобласты и плазматические клетки [23]. В дальнейшем В-клетки мигрируют в синовиальную ткань, где под воздействием микроокружения в эктопических лимфоидных структурах проходят их стимуляцию и дифференцировка с последующим синтезом аутоАТ [24–26]. Так как у пациентов с развернутой стадией РА обнаруживаются АЦЦП не только класса IgG, но и IgM, то, вероятно, имеет место непрерывное обновление В-клеток в синовиальной ткани, обеспечивающее персистирование патологического процесса [27]. Патогенная роль АЦЦП при РА подтверждается экспериментальными данными, указывающими на вклад данных аутоАТ в механизмы деструкции суставов [28].

Решающее значение в патогенезе системной красной волчанки (СКВ) принадлежит эффекторам гуморального звена иммунитета, прежде всего В-лимфоцитам. Это заболевание ассоциировано с продукцией широкого спектра аутоАТ, главным образом к компонентам клеточных ядер (антиядерные антитела) и фосфолипидам. Продукция патогенных аутоАТ у больных СКВ связана с патологическим выживанием, активацией и пролиферацией аутореактивных В-клеток, нарушением сигнальных путей В-клеточного рецептора, толл-подобных рецепторов, PI3K/AKT и дисрегуляции BAFF, CD40, интерлейкина (ИЛ) 21 и ИЛ22 [29]. Избыточная секреция аутоАТ с последующим формированием иммунных комплексов вызывает хронический воспалительный процесс в тканях, в результате чего происходит повреждение внутренних органов.

Хорошо охарактеризована прямая патогенная роль многих ассоциированных с СКВ аутоАТ, в частности аутоАТ к двухцепочечной ДНК, в механизмах возникновения и прогрессирования люпус-нефрита, аутоАТ к форменным элементам крови как причины цитопений и аутоиммунного гемолиза, антифосфолипидных аутоАТ как эффекторов вторичного антифосфолипидного синдрома [30–32]. Иммунные комплексы, содержащие РНК и ДНК, за счет стимуляции толл-

подобных рецепторов способствуют гиперпродукции интерферонов I типа – ключевых цитокинов, универсальных участников патогенеза системных заболеваний соединительной ткани, прежде всего СКВ [33].

Не вызывает сомнений важное значение В-клеток в патогенезе ССД [34]. Так, у пациентов с этим заболеванием повышенное содержание В-клеток было обнаружено в биоптатах кожи и ткани легких [35, 36]. Как и при РА, наблюдалось формирование эктопических лимфоидных фолликулов в пораженных органах [37]. У больных ССД с прогрессирующим поражением легких в бронхоальвеолярной жидкости выявлено увеличение количества CD19+ клеток [38]. В целом у пациентов с ССД экспрессия CD19 оказалась на 20% выше, чем у здоровых лиц [39].

Антинуклеарные аутоАТ имеются более чем у 90% больных ССД. Охарактеризован широкий спектр ССД-специфических аутоАТ, важнейшими и наиболее распространенными среди которых являются аутоАТ к топоизомеразе I (анти-Sc170), белкам центромер (CENP A/B/C) и РНК-полимеразам I и III. Профиль аутоАТ связан с клиническими вариантами ССД (системная или лимитированная форма) и спектром поражения органов-мишеней, а уровни некоторых из них (анти-Sc170) – с активностью заболевания, однако их клиническая и патогенетическая роль в настоящее время окончательно не установлена [40].

Возможно, еще более важной является способность В-клеток участвовать в регуляции процессов фиброгенеза. Эти клетки являются ключевыми продуцентами многих провоспалительных и профиброгенных цитокинов, в частности ИЛ6 и трансформирующего фактора роста β. В-клетки воздействуют на процессы поляризации и активации фибробластов и макрофагов, способствуя формированию их профибротических фенотипов [41–43]. Вклад В-клеток в патогенез патологического фиброза, а также болезнь-модифицирующий потенциал анти-В-клеточной терапии были убедительно продемонстрированы на модели ССД у лабораторных животных [43].

Современная анти-В-клеточная терапия.

Ритуксимаб и причины его ограниченной эффективности

Ключевое значение В-клеток в иммунопатогенезе САРЗ обуславливает повышенный интерес к использованию их деpleции в качестве терапевтического воздействия. Можно предполагать, что среди механизмов действия многих препаратов и методов, традиционно применяемых в ревматологической практике, важную роль может играть их влияние на гуморальное звено иммунитета. В клинических рекомендациях по лечению СКВ, ССД, болезни Шегрена (БШ), васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-АВ), при высокой степени активности этих заболеваний и поражении жизненно важных органов предлагается применение протоколов, включающих циклофосфамид, микофенолат мофетил и высокие дозы ГК [44]. Одним из важнейших механизмов терапевтического действия этих препаратов является интенсивное подавление субпопуляций В-клеток [45]. Терапия циклофосфамидом сопровождалась деpleцией общего количества лимфоцитов, наивных, двойных негативных и «непереключенных» В-клеток, а применение микофенолата мофетила – снижением содержания плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови [45].

Перспективным подходом для расширения возможностей селективной деплеции В-клеток является репозиционирование лекарств, применяемых в онкогематологической практике, в частности ритуксимаба (РТМ), который является химерным моноклональным антителом к CD20-рецептору В-лимфоцитов, первоначально разработанным для терапии В-клеточных лимфом. В дальнейшем этот препарат был с успехом использован для лечения САРЗ, в частности резистентного РА. РТМ рассматривался в качестве варианта терапии, способного привести к эффективной деплеции пула аутореактивных В-клеток. Сенсационные результаты послужили основанием для проведения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), по материалам которых РТМ был зарегистрирован к применению по нескольким показаниям, включая РА, гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит [46, 47]. В дальнейшем был накоплен внушительный опыт терапии РТМ многих САРЗ как по зарегистрированным показаниям, так и вне инструкции по применению (off-label), в частности у пациентов с СКВ, ССД, БШ и др. [48].

Назначение РТМ оказалось наиболее целесообразным при серопозитивном РА, особенно при наличии внесуставных проявлений [49, 50]. В метаанализе было показано, что РТМ сопоставим по эффективности с другими ГИБП — тоцилизумабом и абатацептом [51]. Согласно данным ряда регистров, назначение РТМ позволило достичь низкой активности или ремиссии примерно у 50% пациентов с РА [52–55]. В настоящее время применение РТМ широко распространено off-label при неэффективности стандартной терапии у больных СКВ [56–59], однако как минимум в 30% случаев препарат оказывался неэффективным [57, 58], а, по данным РКИ, терапия РТМ у пациентов с СКВ как без поражения почек, так и с люпус-нефритом не давала ожидаемого эффекта [60, 61]. В небольших клинических исследованиях РТМ продемонстрировал эффективность при диффузном варианте ССД, прежде всего в отношении поражения кожи и легких [62, 63]. В то же время в двойном слепом РКИ RECITAL РТМ не превосходил по эффективности циклофосфамид [64].

Таким образом, эффективность РТМ при РА и АНЦА-АВ представляется доказанной, также не вызывают сомнения сообщения о его позитивном действии при других САРЗ, что определяет перспективы применения этого препарата в качестве патогенетически обоснованного метода терапии данной группы заболеваний. Вместе с тем установлены пределы эффективности РТМ в лечении многих САРЗ. У подавляющего большинства пациентов его использование не позволяет индуцировать длительную ремиссию, в том числе безлекарственную. Поэтому после периода улучшения требуется повторное циклическое использование РТМ в связи с нарастанием активности болезни. Отсутствие истинного, стойкого эффекта «иммунной перезагрузки» косвенно доказывается отрицательным результатом сероконверсии. Так, у подавляющего большинства пациентов с САРЗ после цикла анти-В-клеточной терапии РТМ сохраняются патогенные аутоАТ (АЦЦП, антинуклеарные, антикардиолипидные и др.), которые служат маркером персистенции и репопуляции аутореактивных клеточных клонов [65–67]. Наконец, клиническая результативность РТМ, наблюдаемая при системных заболеваниях соединительной ткани, таких как СКВ, ССД, идиопатические воспалительные миопатии, БШ и др., оказывается недостаточной при антифосфолипидном синдроме.

Это определяет необходимость разработки новых, более эффективных методов лечения этих заболеваний, в частности различных вариантов ДРТ.

Проблема недостижения эффективной иммунной перезагрузки при использовании РТМ, по-видимому, может быть обусловлена рядом причин. Во-первых, немаловажную роль может играть динамическая вариативность экспрессии CD20, которая зависит от генетических и эпигенетических факторов [68]. Снижение экспрессии CD20 ассоциировалось с неэффективностью препаратов, нацеленных на этот белок. Так, ранее на примере В-клеточных лимфом было продемонстрировано, что назначение РТМ может выполнять роль фактора негативной селекции, способствуя формированию резистентной к нему субпопуляции В-клеток, которые не экспрессируют CD20 [69]. Во-вторых, препараты, нацеленные на CD20, не оказывают прямого действия на некоторые субтипы патогенных В-клеток и продуктов их дифференцировки, которые представляются важными участниками патогенеза САРЗ, — плазмобласты, плазматические клетки, некоторых клоны В-клеток памяти, прежде всего резиденты периферических тканей. Это закономерно связано с отсутствием экспрессии CD20 на поверхности данных клеток. В-третьих, использование РТМ, вызывающее достаточно глубокую деплецию пула В-клеток в периферической крови, не позволяет достичь полной их эрадикации в КМ и лимфатических узлах [70–72]. Также при САРЗ характерно формирование третичной лимфоидной ткани (новых лимфоидных фолликулов в тканях органов-мишеней), структуры которой менее доступны для воздействия ГИБП, что объясняется персистенцией воспалительной активности [73, 74]. Кроме того, одной из возможных причин недостаточного эффекта РТМ при системных заболеваниях, прежде всего СКВ, является то, что механизм деплеции В-клеток РТМ зависит от активации системы комплемента с формированием мембраноатакующего комплекса, в то время как высокая клинико-лабораторная активность данных заболеваний часто ассоциирована с гипокомплементемией [75, 76].

Эволюция анти-В-клеточной и антиплазматической терапии

В настоящее время активно разрабатываются новые подходы для повышения эффективности анти-В-клеточной терапии САРЗ. Так, препарат анти-CD20 нового поколения, обинутумаб, продемонстрировал эффективность при СКВ в клиническом исследовании [77]. Основным преимуществом обинутумаба по сравнению с РТМ является достижение более глубокой деплеции В-клеток за счет антителозависимого механизма клеточной цитотоксичности и антителозависимого фагоцитоза [78]. Эта особенность препарата обусловлена структурой Fc-фрагмента, которая определяет повышение аффинности антител к FcγRIII эффекторных клеток [79].

Другим направлением повышения эффективности анти-В-клеточной терапии является выбор альтернативных целевых белков-мишеней. На сегодня наиболее перспективными мишенями представляются маркеры В-лимфоцитов и/или плазматических клеток (CD19, CD38) и антигена созревания В-клеток (В-cell maturation antigen, BCMA).

Белок CD19 — гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов, являющийся важной составляющей сигнального комплекса В-клеточного рецептора, поскольку снижает порог его активации [80]. Этот маркер экспрессируется широким спектром В-лимфоцитов — от стадии пре-В-клеток

до ранних этапов дифференцировки плазматических клеток (плазмобластов) [80]. Однако необходимо отметить отсутствие экспрессии CD19 длительно живущими плазматическими клетками.

Более широкий по сравнению с CD20 профиль экспрессии на клетках и функциональное значение CD19 делают его перспективной мишенью анти-В-клеточной терапии аутоиммунных заболеваний. В настоящее время моноклональные антитела, нацеленные на CD19, разработаны и разрешены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) к применению для терапии оптиконейромиелита (инебилизумаб) и В-клеточных лимфом (тафаситамаб). Оптиконейромиелит — воспалительное аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, протекающее с преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга, для которого характерно наличие антител к аквапорину [81]. В исследовании N-MOmentum применение инебилизумаба у пациентов с оптиконейромиелитом статистически значимо по сравнению с плацебо увеличивало время до обострения заболевания [82]. Было показано, что инебилизумаб эффективен также у пациентов с предшествующим обострением оптиконейромиелита на фоне терапии РТМ [83]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 28 пациентов, были получены предварительные результаты, указывающие на эффективность данного препарата в лечении ССД и его хорошую переносимость [84]. У больных, получавших препарат, была достигнута децелляция В-лимфоцитов и плазмобластов, что сопровождалось улучшением показателей кожного счета Родмана. Также результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали эффективность инебилизумаба при IgG4-связанном заболевании с возможностью достижения ремиссии и отмены ГК [85].

Еще один маркер, который был с успехом использован в качестве мишени ДРТ у больных САРЗ, — белок CD38. Он представляет собой гликопротеин, который участвует в процессах активации, дифференцировки и пролиферации лимфоцитов [86]. CD38 наиболее активно экспрессируется в КМ и лимфатических узлах преимущественно Т-лимфоцитами, предшественниками В-клеток, В-клетками герминативных центров и в наибольшей степени плазматическими клетками [87]. Установлено, что при СКВ и РА экспрессия CD38 клетками крови у больных существенно выше, чем у здоровых лиц [88, 89]. У пациентов с РА повышенная экспрессия CD38 наблюдалась не только в периферической крови, но и в синовиальной ткани [90].

Даратумумаб, моноклональное антитело к CD38, которое в настоящее время разрешено к применению и активно используется в терапии больных множественной миеломой [91]. Несмотря на патогенетические предпосылки, данные о применении даратумумаба у пациентов с ревматическими заболеваниями немногочисленны. Так, в одноцентровом исследовании Т. Alexander и соавт. [92] назначение этого препарата 10 пациентам с резистентной СКВ в течение 9 мес способствовало снижению уровня антител к двуспиральной ДНК, а также индекса активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2K) с 12 до 4, индекса площади и тяжести кожной волчанки (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index, CLASI-A) с 6 до 0 и клинического индекса активности

болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI) с 11,5 до 0. При этом не зафиксировано тяжелых НЯ. В другом наблюдении терапия даратумумабом оказалась эффективной у 5 из 6 пациентов с тяжелым волчаночным нефритом, что сопровождалось снижением SLEDAI-2K с 10,8 до 3,6 в течение 12 мес. Это позволило уменьшить дозу ГК до 5 мг/сут [93]. Также было описано успешное применение даратумумаба у 2 пациентов с рефрактерной СКВ и волчаночным нефритом, гемолитической анемией и тромбоцитопенией, которым ранее требовались трансфузии компонентов крови [94]. Примечательно, что в приведенных описаниях серий случаев у пациентов до назначения даратумумаба была неэффективна или сопровождалась НЯ как стандартная терапия (азатиоприн, циклоспорин А, микофенолата мофетил, циклофосфамид, белимумаб), так и анти-В-клеточная терапия с применением препаратов off-label (РТМ, окрелизумаб и бортезомиб) [93, 94]. Вероятно, эффективность даратумумаба можно объяснить тем, что он воздействует и на Т-лимфоциты [91]. Кроме того, даратумумаб обладает не только цитотоксическим эффектом в отношении CD38+ клеток, но и иммуномодулирующими свойствами за счет изменения транспорта кальция в CD4+ с последующей коррекцией синтеза ИЛ2 [95].

BCMA — белок, экспрессируемый на мембранах зрелых В-лимфоцитов, плазмобластов и плазматических клеток, представлен в организме в виде мембранной и растворимой форм. Он относится к надсемейству рецепторов фактора некроза опухоли. Физиологической функцией мембранной формы BCMA является рецепция основных факторов роста, регулирующих процессы выживания и пролиферации В-лимфоцитов, плазмобластов и плазматических клеток — фактора, активирующего В-клетки (B-cell activating factor, BAFF) и лиганда, индуцирующего пролиферацию А (A proliferation inducing ligand, APRIL), что является необходимым условием клеточного выживания [96]. Экспрессия BCMA неразрывно связана с процессами активации В-клеток, поэтому данный антиген локализован преимущественно на мембранах В-лимфоцитов, находящихся на поздних стадиях дифференцировки, включая субпопуляции В-клеток памяти, а также долгоживущих плазматических клеток, для которых опосредованный данным рецептором сигнальный механизм является ключевым, определяющим их дифференцировку и выживание.

На сегодняшний день имеются доказательства участия BCMA в патогенезе СКВ и РА. Так, у пациентов с СКВ экспрессия BCMA плазматическими клетками оказалась значимо выше, чем у лиц контрольной группы, а концентрация растворимой формы данной молекулы прямо коррелировала с активностью заболевания [97].

Сходным образом у больных РА отмечалось значимое повышение сывороточной концентрации растворимой формы BCMA, коррелировавшее с активностью иммунновоспалительного процесса. Было показано, что у данной группы пациентов BCMA также экспрессировался на поверхности фибробластоподобных синовиоцитов — клеток, оказывающих определяющее влияние на процессы деструкции костной и хрящевой ткани [98, 99].

Конъюгированное с цитотоксическим препаратом монотилауристатином-*F* моноклональное антитело белантамаб мафодотин, направленное против BCMA, также доказало свою эффективность у больных с резистентной к нескольким линиям терапии множественной миеломой и было одобрено к применению по данному показанию. Однако в связи с вы-

сокой токсичностью этого препарата для реализации анти-BCMA-подхода к лечению CAR3 более перспективным представляется использование моноклональных биспецифических антител, а также CAR-T-терапии.

ДРТ: применение CAR-T-клеток и биспецифических моноклональных антител

Использование CAR-T-клеток заданной специфичности — качественно новый подход, позволяющий добиться беспрецедентно эффективной деpleции клеток-мишеней в периферической крови и тканях организма, получивший название «CAR-T-клеточная терапия». Метод является в значительной степени универсальным, поскольку позволяет создавать широкий спектр цитотоксических клеток (в зависимости от клинической задачи), что определяется профилем мишени сконструированного *de novo* антиген-распознающего рецептора. Терапия CAR-T-клетками представляет собой длительный, многоступенчатый технологический процесс, основные этапы которого заключаются в изготовлении вирусного вектора, кодирующего CAR требуемой специфичности, извлечении Т-клеток пациента в ходе процедуры лейкафереза, их модификации (трансфекции) с помощью созданного вектора *in vitro*, что приводит к изменению их антигенной специфичности за счет экспрессии химерного антигенного рецептора, проведении цикла лимфодеплеции (обычно с помощью комбинации циклофосамида и флударабина), что требуется для освобождения гемопоэтической «ниши», необходимой для приживания и экспансии CAR-T-клеточного клона. Процедура завершается инфузией суспензии CAR-T в организм реципиента [17]. Модифицированные клетки, экспрессирующие новые антиген-распознающие рецепторы, эффективно репопулируют *in vivo* и реализуют эффекторные (цитотоксические) функции, что позволяет добиться глубокой деpleции запрограммированных клеток-мишеней. Данный метод первоначально разрабатывался для лечения резистентных к терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, что определило использование химерных антигенных рецепторов, специфичных к CD19-антигену. При этом уже первые клинические исследования продемонстрировали беспрецедентную эффективность метода, и он стал неотъемлемой частью арсенала онкогематологов. В дальнейшем на основе данной технологии были разработаны варианты векторов, кодирующих CAR к другим мишеням — CD20, CD22, CD33, BCMA и др., что позволило расширить перечень показаний для применения CAR-T-клеточной терапии в онкогематологической практике.

CAR-T-терапия, безусловно, является одним из наиболее перспективных подходов к лечению широкого спектра онкологических заболеваний, однако ее применение сопряжено с рядом проблем: длительный (несколько недель) период изготовления персонифицированного CAR-T-клеточного конструктора; логистические трудности, обусловленные необходимостью доставки суспензии лимфоцитов пациента (или его самого) в крупные, хорошо оснащенные центры для реализации этапов трансфекции, культивирования и наращивания клеточной биомассы; токсичность (в том числе генотоксичность) используемых в протоколе лимфодеплеции химиопрепаратов, а также высокая стоимость данной технологии.

Отдельной проблемой, связанной с использованием CAR-T-терапии, остается существенный риск развития

осложнений. Высокая цитолитическая и цитокин-продуцирующая активность CAR-T-клеток определяет развитие ряда НЯ, в том числе жизнеугрожающих: синдрома лизиса опухоли, высвобождения цитокинов, который развивается у 50–90% пациентов после данной терапии, а также синдрома нейротоксичности (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), обусловленного иммунными эффекторными клетками, частота которого достигает 20–60%. В более отдаленные сроки проведение CAR-T-клеточной терапии может осложняться развитием цитопенического синдрома, гипо- или даже агаммаглобулинемии, а также различных инфекций (в 28–48% случаев) [17]. Наконец, существует потенциальный риск злокачественной трансформации трансфицированного клона с возникновением Т-клеточных лимфом. К настоящему времени описано 26 случаев вызванных CAR-T-терапией Т-клеточных неоплазий, в связи с этим FDA обязало производителей препаратов вирусных векторов, предназначенных для производства соответствующих клеточных линий, внести обязательное предостережение (black box) в инструкции по их применению [100].

В последние годы были опубликованы экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о потенциальной возможности достижения стойкой, длительной безлекарственной ремиссии и, возможно, даже выздоровления как минимум части больных с аутоиммунными заболеваниями, включая и наиболее тяжелые варианты ревматической патологии. Пока же немногочисленные описания отдельных клинических случаев и серии наблюдений, посвященные применению CAR-T-клеток, в основном экспрессирующих химерные антиген-распознающие рецепторы к CD19- или BCMA-антигенам, в качестве «терапии спасения» у пациентов с рефрактерными прогрессирующими жизнеугрожающими CAR3 (СКВ, идиопатические воспалительные миопатии, ССД, АНЦА-АВ), демонстрируют впечатляющие результаты. Согласно опубликованным данным, использование этого метода характеризовалось практически универсальной эффективностью при лечении наиболее тяжелой категории пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, позволяя добиться стойкой безлекарственной ремиссии, сохранявшейся, как правило, на момент публикации данных 1 год и более [12]. Исчерпывающие данные о современном состоянии и перспективах CAR-T-клеточной терапии CAR3 были представлены в обзоре Е.Л. Насонова и соавт. [17].

Заключение

Таким образом, клиническая эффективность CAR-T-клеточной терапии CAR3 не только обеспечила новые доказательства перспективности деpleционно-реституционного подхода, но и позволила дополнительно подтвердить использование клеток-эффекторов гуморального звена иммунитета (В-лимфоциты, плазмобласты и плазмциты) в качестве оптимальных мишеней подобной терапии. Предварительные данные указывают на лучший профиль безопасности при применении данной методики в лечении аутоиммунных, в том числе ревматических заболеваний, по сравнению с онкологическими, что во многом связывают с меньшим объемом подлежащего элиминации пула клеток. В настоящее время инициирована серия РКИ, которые позволят более точно раскрыть потенциал данной технологии в ревматологии.

В перспективе безопасность CAR-T-клеточной терапии может быть повышена с помощью внедрения особых мо-

дификаций химерных рецепторов, содержащих такие ауто-антигены, как Chimeric AutoAntibody Receptor (CAAR) cells, а также рекомбинантные варианты Т-клеточных рецепторов с эпитопами аутоантигенов (Chimeric Autoantigen-T Cell Receptor, CATCR). Данные конструкции открывают возможность таргетно элиминировать лишь аутореактивные популяции иммунокомпетентных клеток, снижая риск развития синдрома высвобождения цитокинов, ICANS и иммуносупрессии. Однако крайне высокая стоимость, техническая сложность и высокий риск осложнений, неизбежно

сопутствующих применению различных модификаций CAR-T-клеток, определяют растущий интерес к разработке альтернативных, более простых в производстве, унифицированных препаратов, которые также могут быть использованы как вариант ДРТ CAR3.

Одним из наиболее многообещающих подходов представляется создание и применение лекарственных препаратов на основе биспецифических антител [101]. Этот вариант терапии будет более подробно рассмотрен в нашей следующей публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология 2018;56(5): 539-548. [Nasonov EL. Prospects of anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2018;56(5):539-548. (In Russ.)].
2. Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clin Exp Immunol*. 2021 Feb;203(2):160-173. doi: 10.1111/cei.13542. Epub 2020 Nov 15.
3. Maschmeyer P, Chang HD, Cheng Q, et al. Immunological memory in rheumatic inflammation — a roadblock to tolerance induction. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 May;17(5):291-305. doi: 10.1038/s41584-021-00601-6. Epub 2021 Apr 6.
4. Khader Y, Beran A, Ghazaleh S, et al. Predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Dec;41(12):3615-3627. doi: 10.1007/s10067-022-06307-8. Epub 2022 Aug 16.
5. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reategui-Sokolova C, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus Sci Med*. 2021 Sep;8(1):e000542. doi: 10.1136/lupus-2021-000542.
6. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
7. Konzett V, Aletaha D. Management strategies in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Dec;20(12):760-769. doi: 10.1038/s41584-024-01169-7. Epub 2024 Oct 24.
8. Riley TR, George MD. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021 Feb;7(1):e001235. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001235.
9. Nguyen Y, Costedoat-Chalumeau N. Serious infections in patients with systemic lupus erythematosus: how can we prevent them? *Lancet Rheumatol*. 2023 May;5(5):e245-e246. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00096-6.
10. Ramirez-Valle F, Maranville JC, Roy S, Plenge RM. Sequential immunotherapy: towards cures for autoimmunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2024 Jul;23(7):501-524. doi: 10.1038/s41573-024-00959-8. Epub 2024 Jun 5.
11. Alexander T, Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jul;57(7):1055-1062. doi: 10.1038/s41409-022-01702-w. Epub 2022 May 16.
12. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023 Nov 25;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1. Epub 2023 Sep 22.
13. Sorensen PS, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Mar 28;12: 1756286419836913. doi: 10.1177/1756286419836913. eCollection 2019.
14. Hecker M, Fitzner B, Boxberger N, et al. Transcriptome alterations in peripheral blood B cells of patients with multiple sclerosis receiving immune reconstitution therapy. *J Neuroinflammation*. 2023 Aug 2;20(1):181. doi: 10.1186/s12974-023-02859-x.
15. Muthu S, Jeyaraman M, Ranjan R, Jha SK. Remission is not maintained over 2 years with hematopoietic stem cell transplantation for rheumatoid arthritis: A systematic review with meta-analysis. *World J Biol Chem*. 2021 Nov 27;12(6):114-130. doi: 10.4331/wjbc.v12.i6.114.
16. Bagnato G, Versace AG, La Rosa D, et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation and Systemic Sclerosis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Cells*. 2022 Mar 1; 11(5):843. doi: 10.3390/cells11050843.
17. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. Научно-практическая ревматология 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR-T cells: 20 years later. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2024;62(3):262-279. (In Russ.)].
18. Маслянский АЛ, Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ и др. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Медицинская иммунология. 2007;9(1):15-34. [Maslyanskii AL, Mazurov VI, Zotkin EG, et al. Anti-B-cell therapy of autoimmune diseases. *Meditsinskaya immunologiya*. 2007; 9(1):15-34. (In Russ.)].
19. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008.
20. Маслянский АЛ, Лапин СВ, Мазинг АВ и др. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):20-24. [Maslyanskii AL, Lapin SV, Mazing AV, et al. Diagnostic significance of serological markers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(5):20-24. (In Russ.)].
21. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: the evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):277-294. (In Russ.)].
22. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6): 1170-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207182. Epub 2015 Jun 1.
23. Kerkman PF, Rombouts Y, van der Voort EI, et al. Circulating plasmablasts/plasmacells as a source of anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1259-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202893. Epub 2013 Apr 26.
24. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, et al. Ectopic lymphoid structures support on-

- going production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med.* 2009 Jan 13;6(1):e1. doi: 10.1371/journal.pmed.0060001.
25. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis.* 2016 Oct;75(10):1866-75. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208356. Epub 2015 Dec 9.
26. Kerkman PF, Kempers AC, van der Voort EI, et al. Synovial fluid mononuclear cells provide an environment for long-term survival of antibody-secreting cells and promote the spontaneous production of anti-citrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75(12):2201-2207. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208554. Epub 2016 Apr 11.
27. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev.* 2020 Mar;294(1):148-163. doi: 10.1111/imr.12829. Epub 2019 Dec 16.
28. Steffen U, Schett G, Bozec A. How Autoantibodies Regulate Osteoclast Induced Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2019 Jul 3;10:1483. doi: 10.3389/fimmu.2019.01483. eCollection 2019.
29. Nie Y, Zhao L, Zhang X. B Cell Aberrance in Lupus: the Ringleader and the Solution. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Apr;62(2):301-323. doi: 10.1007/s12016-020-08820-7. Epub 2021 Feb 3.
30. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis – the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol.* 2015 Sep 15;6:475. doi: 10.3389/fimmu.2015.00475. eCollection 2015.
31. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015 Mar 3;2(1):e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078. eCollection 2015.
32. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив* 2023;95(5):367-374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solov'ev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskii arkhiv* 2023; 95(5):367-374. (In Russ.)].
33. Lovgren T, Eloranta ML, Kastner B, et al. Induction of interferon-alpha by immune complexes or liposomes containing systemic lupus erythematosus autoantigen- and Sjogren's syndrome autoantigen-associated RNA. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun;54(6):1917-27. doi: 10.1002/art.21893.
34. Melissaropoulos K, Iliopoulos G, Sakkas LI, Daoussis D. Pathogenetic Aspects of Systemic Sclerosis: A View Through the Prism of B Cells. *Front Immunol.* 2022 Jun 23;13:925741. doi: 10.3389/fimmu.2022.925741. eCollection 2022.
35. Fleischmajer R, Perlsh JS, Reeves JR. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum.* 1977 May;20(4):975-84. doi: 10.1002/art.1780200410.
36. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):3167-8. doi: 10.1002/art.22847.
37. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum.* 1984 Jun;27(6):645-53. doi: 10.1002/art.1780270607.
38. De Santis M, Bosello SL, Peluso G, et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Respir J.* 2012 Jan;6(1):9-17. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00228.x. Epub 2010 Nov 25.
39. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol.* 2000 Dec 1;165(11):6635-43. doi: 10.4049/jimmunol.165.11.6635.
40. Лазарева НМ, Лапин СВ, Мазинг АВ, et al. Оптимизация комплекса серологических методов диагностики системных заболеваний соединительной ткани. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; (12):12-17. [Lazareva NM, Lapin SV, Mazing AV, et al. Optimization of the complex of serological methods for the diagnosis of systemic connective tissue diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011;(12):12-17. (In Russ.)].
41. Dumoitier N, Chaigne B, Regent A, et al. Scleroderma Peripheral B Lymphocytes Secrete Interleukin-6 and Transforming Growth Factor beta and Activate Fibroblasts. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May;69(5):1078-1089. doi: 10.1002/art.40016.
42. Francois A, Chatelus E, Wachsmann D, et al. B lymphocytes and B-cell activating factor promote collagen and profibrotic markers expression by dermal fibroblasts in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 28;15(5):R168. doi: 10.1186/ar4352.
43. Numajiri H, Kuzumi A, Fukasawa T, et al. B Cell Depletion Inhibits Fibrosis via Suppression of Profibrotic Macrophage Differentiation in a Mouse Model of Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Nov;73(11):2086-2095. doi: 10.1002/art.41798. Epub 2021 Sep 28.
44. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020].
45. Fassbinder T, Saunders U, Mickholz E, et al. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 3;17(1):92. doi: 10.1186/s13075-015-0603-8.
46. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2011 Nov;31(11):1493-9. doi: 10.1007/s00296-010-1526-y. Epub 2010 May 16.
47. Habibi MA, Alesaeidi S, Zahedi M, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *Biology (Basel).* 2022 Dec 6;11(12):1767. doi: 10.3390/biology11121767.
48. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019 Sep 6;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990. eCollection 2019.
49. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117. Epub 2012 Jun 11.
50. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759. Epub 2011 May 12.
51. Pugliesi A, de Oliveira AB, Oliveira AB, et al. Compared efficacy of rituximab, abatacept, and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to methotrexate or TNF inhibitors agents: a systematic review and network meta-analysis. *Adv Rheumatol.* 2023 Jul 6;63(1):30. doi: 10.1186/s42358-023-00298-z.
52. Авдеева АС, Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ и др. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология 2019;57(3):274-279. [Avdeeva AS, Satybaldyev AM, Demidova NV, et al. Evaluation of rituximab therapy in real clinical practice (according to the OREL Register of Rheumatoid Arthritis patients). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2019; 57(3):274-279. (In Russ.)].
53. De Keyser F, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis registry. *J Rheumatol.* 2014 Sep; 41(9):1761-5. doi: 10.3899/jrheum.131279. Epub 2014 Aug 15.
54. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of Rituximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients with Prior

- Exposure to Anti-TNF: Results from the CORRONA Registry. *J Rheumatol*. 2015 Jul;42(7):1090-8. doi: 10.3899/jrheum.141043. Epub 2015 May 1.
55. Wendler J, Burmester GR, Sorensen H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014 Mar 26;16(2):R80. doi: 10.1186/ar4521.
56. Shah K, Cragg M, Leandro M, Reddy V. Anti-CD20 monoclonal antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Biologicals*. 2021 Jan;69:1-14. doi: 10.1016/j.biologicals.2020.11.002. Epub 2020 Dec 4.
57. Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, et al. Lupus Nephritis from Pathogenesis to New Therapies: An Update. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 18;25(16):8981. doi: 10.3390/ijms25168981.
58. Tanaka Y, Nakayama S, Yamaoka K, et al. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2023 Jan 3;33(1):145-153. doi: 10.1093/mr/roac007.
59. Li K, Yu Y, Gao Y, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022 Apr 4;13:859380. doi: 10.3389/fimmu.2022.859380. eCollection 2022.
60. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
61. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.
62. Гарзанова ЛА. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии. Научно-практическая ревматология 2023;61(4):466-474. [Garzanova LA. Rituximab in the treatment of systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2023;61(4):466-474. (In Russ.)].
63. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, et al. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550.
64. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023 Jan;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9. Epub 2022 Nov 11.
65. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 13;17(1):206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z.
66. Pirone C, Mendoza-Pinto C, van der Windt DA, et al. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Dec;47(3):384-396. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.010. Epub 2017 May 5.
67. Youkhana K, Heiling H, Deal A, Moll S. The Effect of Rituximab on Antiphospholipid Titers in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *TH Open*. 2023 Jul 5;7(3):e191-e194. doi: 10.1055/s-0043-1770784. eCollection 2023 Jul.
68. Tomita A. Genetic and Epigenetic Modulation of CD20 Expression in B-Cell Malignancies: Molecular Mechanisms and Significance to Rituximab Resistance. *J Clin Exp Hematop*. 2016;56(2):89-99. doi: 10.3960/jsrl.56.89.
69. Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4885-93. doi: 10.1182/blood-2008-08-175208. Epub 2009 Feb 26.
70. Ramwadhoebe TH, van Baarsen LGM, Boumans MJH, et al. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1075-1085. doi: 10.1093/rheumatology/key428.
71. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, et al. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant*. 2013 Jun;13(6):1503-11. doi: 10.1111/ajt.12220. Epub 2013 Apr 9.
72. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, et al. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R123. doi: 10.1186/ar2789. Epub 2009 Aug 17.
73. Teng YK, Levarht EW, Toes RE, et al. Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):1011-6. doi: 10.1136/ard.2008.092791. Epub 2008 Jul 22.
74. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960. Epub 2007 Oct 26.
75. Kennedy AD, Beum PV, Solga MD, et al. Rituximab infusion promotes rapid complement depletion and acute CD20 loss in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunol*. 2004 Mar 1;172(5):3280-8. doi: 10.4049/jimmunol.172.5.3280.
76. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood*. 2000 Jun 15;95(12):3900-8.
77. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920. Epub 2021 Oct 6.
78. Mossner E, Bruncker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4393-402. doi: 10.1182/blood-2009-06-225979. Epub 2010 Mar 1.
79. Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A Review of Obinutuzumab (GA101), a Novel Type II Anti-CD20 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Patients with B-Cell Malignancies. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):324-356. doi: 10.1007/s12325-016-0451-1. Epub 2016 Dec 21.
80. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 May;15(5):303-315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0.
81. Wingerchuk DM, Lennon VA, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74.
82. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMENTUM): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.
83. Flanagan EP, Levy M, Katz E, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMENTUM Study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103352. doi: 10.1016/j.msard.2021.103352. Epub 2021 Oct 26.
84. Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, et al. Safety and tolerability of an anti-CD19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: a phase I, randomized, placebo-controlled, escalating single-dose study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jun 7;18(1):131. doi: 10.1186/s13075-016-1021-2.
85. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, et al. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. *N Engl J Med*. 2024 Nov 14. doi: 10.1056/NEJMoa2409712. Online ahead of print.

86. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev*. 2008 Jul;88(3):841-86. doi: 10.1152/physrev.00035.2007.
87. Wardowska A, Komorniczak M, Skonieczka A, et al. Alterations in peripheral blood B cells in systemic lupus erythematosus patients with renal insufficiency. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jun;83:106451. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106451. Epub 2020 Apr 2.
88. Lugar PL, Love C, Grammer AC, et al. Molecular characterization of circulating plasma cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2012;7(9):e44362. doi: 10.1371/journal.pone.0044362. Epub 2012 Sep 21.
89. Cole S, Walsh A, Yin X, et al. Integrative analysis reveals CD38 as a therapeutic target for plasma cell-rich pre-disease and established rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018 May 2; 20(1):85. doi: 10.1186/s13075-018-1578-z.
90. Chang X, Yue L, Liu W, et al. CD38 and E2F transcription factor 2 have uniquely increased expression in rheumatoid arthritis synovial tissues. *Clin Exp Immunol*. 2014 May; 176(2):222-31. doi: 10.1111/cei.12268.
91. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2016 Jun 30;9(1):51. doi: 10.1186/s13045-016-0283-0.
92. Alexander T, Ostendorf L, Zernicke J, et al. LBA0007 Safety and efficacy of daratumumab in systemic lupus erythematosus – a single-center phase 2 open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(Suppl 1):237-238. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.LBA26.
93. Roccatello D, Fenoglio R, Caniggia I, et al. Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis. *Nat Med*. 2023 Aug;29(8):2041-2047. doi: 10.1038/s41591-023-02479-1. Epub 2023 Aug 10.
94. Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325.
95. Katsuyama E, Humbel M, Suarez-Fueyo A, et al. CD38 in SLE CD4 T cells promotes Ca(2+) flux and suppresses interleukin-2 production by enhancing the expression of GM2 on the surface membrane. *Nat Commun*. 2024 Sep 27;15(1):8304. doi: 10.1038/s41467-024-52617-7.
96. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2013 Apr 15;19(8):2048-60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422. Epub 2013 Jan 23.
97. Salazar-Camarena DC, Palafox-Sanchez CA, Cruz A, et al. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep*. 2020 Apr 10;10(1):6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0.
98. Rodriguez-Carrio J, Alperi-Lopez M, Lopez P, et al. Profiling of B-Cell Factors and Their Decoy Receptors in Rheumatoid Arthritis: Association With Clinical Features and Treatment Outcomes. *Front Immunol*. 2018 Oct 11;9:2351. doi: 10.3389/fimmu.2018.02351. eCollection 2018.
99. Nagatani K, Itoh K, Nakajima K, et al. Rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells express BCMA and are stimulated by APRIL. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3554-63. doi: 10.1002/art.22929.
100. Verdun N, Marks P. Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2024 Feb 15;390(7):584-586. doi: 10.1056/NEJMp2400209. Epub 2024 Jan 24.
101. Shah K, Leandro M, Cragg M, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol* 2024; 217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.02.2025/05.04.2025/07.04.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы 125020501434-1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was performed as a part of the basic scientific topic 125020501434-1.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Дибров Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

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

Самсонов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2685-1623>

Имитаторы васкулита. Часть I. Имитация васкулита крупных и средних сосудов: инфекции, негенетические васкулопатии

Тарасова Г.М.¹, Егорова О.Н.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Койлубаева Г.М.³,
Болотбекова А.М.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

Первичные системные васкулиты являются четко определенными нозологическими формами, однако ряд заболеваний может имитировать их клинические, лабораторные, рентгенологические и гистологические признаки. В первой части статьи представлен обзор имитаторов васкулитов крупных и средних сосудов, к которым относятся инфекции и негенетические васкулопатии. Установить диагноз крайне важно до начала терапии, что поможет избежать тяжелых и даже катастрофических последствий при ведении пациентов с этими сложными заболеваниями.

Ключевые слова: имитаторы васкулитов крупных и средних сосудов; инфекции; васкулопатии.

Контакты: Галина Михайловна Тарасова; verizubgm@gmail.com

Для ссылки: Тарасова ГМ, Егорова ОН, Решетняк ТМ, Койлубаева ГМ, Болотбекова АМ. Имитаторы васкулита. Часть I. Имитация васкулита крупных и средних сосудов: инфекции, негенетические васкулопатии. Современная ревматология. 2025;19(2):18–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-18-25

Mimickers of vasculitis. Part I. Large and medium vessel vasculitis mimickers: infections, non-genetic vasculopathy

Tarasova G.M.¹, Egorova O.N.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Koylubaeva G.M.³, Bolotbekova A.M.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic, Bishkek

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³3, Togoloka Moldo Steet, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic

Primary systemic vasculitides are well-defined nosological entities, but several diseases can mimic their clinical, laboratory, radiological and histological features. The first part of the article provides an overview of the mimickers of large and medium vessel vasculitis, which include infections and non-genetic vasculopathies. It is extremely important to make a diagnosis before starting therapy in order to avoid severe and even catastrophic consequences when treating patients with these complex diseases.

Keywords: large and medium vessel vasculitis mimickers; infections; vasculopathy.

Contact: Galina Mikhailovna Tarasova; verizubgm@gmail.com

For reference: Tarasova GM, Egorova ON, Reshetnyak TM, Koylubaeva GM, Bolotbekova AM. Mimickers of vasculitis. Part I. Large and medium vessel vasculitis mimickers: infections, non-genetic vasculopathy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(2):18–25. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-18-25

Васкулиты включают в себя аутоиммунные заболевания, поражающие кровеносные сосуды и вызывающие повреждение конечных органов. В 2012 г. на второй Международной согласительной конференции в Чепел-Хилле (Chapel Hill Consensus Conference, CHCC) была обновлена номенклатура системных васкулитов (СВ): добавлены важные категории васкулита, не включенные в CHCC 1994 г. (вариабельные васкулиты, васкулиты с поражением единственного органа, васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями и др.), изменены названия некоторых нозологических форм, в первую очередь из-за частичного отказа от эпонимов [1].

Имитировать СВ могут многочисленные заболевания. Такую имитацию необходимо отличать от первичных и вторичных васкулитов, описанных в номенклатуре CHCC 2012 г. Клиническая симптоматика может напоминать васкулит мелких и средних (ВСС), реже крупных (ВКС) сосудов и, следовательно, имитировать классические СВ. Причиной таких изменений являются генетические мутации, синдромы эмболизации, инфекции, злоупотребление психоактивными веществами и некоторые другие невоспалительные заболевания [2]. В то же время ранняя диагностика первичного СВ чрезвычайно важна для индукции ремиссии и предотвращения

тяжелых органных поражений, а часто и для сохранения жизни пациента [3–5]. Большинство авторов рекомендуют рассматривать имитации васкулита в зависимости от размера пораженного сосуда, как это сделано в текущей классификации, в которой СВ разделены на васкулиты с преимущественным поражением крупных, средних и мелких сосудов (см. таблицу) [1, 6].

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаясу (АТ) — два основных варианта ВКС, каждый из которых имеет характерные особенности. К ВСС относятся узелковый полиартериит (УП) и болезнь Kawasaki. Изолированный аортит и первичный ангиит центральной нервной системы (ЦНС) также являются признанными заболеваниями и классифицируются как моноорганный васкулит, поражая соответственно крупные и средние сосуды [7].

Инфекции

Сифилис по-прежнему широко распространен, а в последние годы в некоторых странах заболеваемость этой инфекцией растет. Аортит, который возникает на поздней стадии заболевания и часто сопровождается развитием аневризмы, может имитировать ВКС, в первую очередь ГКА. Аневризмы при сифилитическом мезеоартите, которые чаще располагаются в области корня и восходящей аорты, реже — в области дуги, нисходящей аорты и в брюшном отделе аорты, могут вызывать развитие недостаточности аортального клапана и поражение коронарных артерий, чаще в области устья [8, 9]. Имеются описания сифилиса, который длительно протекал скрыто и манифестировал тяжелыми сосудистыми и органными осложнениями [10]. Л.Е. Гаганов и соавт. [9] описали случай позднего, впервые диагностированного висцерального сифилиса у женщины 85 лет; на аутопсии были выявлены деструктивные сифилитические изменения во всех органах, в том числе в стенке аорты; при микроскопическом исследовании — генерализованное гранулематозное воспаление, распространенный продуктивный васкулит.

Туберкулез — туберкулезный аортит является редким, но чрезвычайно опасным осложнением активного туберкулеза, развивается вследствие гематогенного распространения *Mycobacterium tuberculosis* или эрозии стенки сосуда прилежащим аденитом. Туберкулезная микотическая аневризма (МА) аорты сопровождается высокой летальностью у больных диссеминированным туберкулезом с преимущественной локализацией в нисходящем отделе грудной аорты. Большинство таких аневризм относятся к типу псевдоаневризм, хотя сообщалось о случаях истинных аневризм и сужения аорты [11, 12].

Обследование на туберкулез и сифилис является обязательным при подозрении на ВКС, а также при выявлении аортита и/или аневризмы аорты неясной этиологии.

Кроме туберкулезного и сифилитического аортита, возможно развитие *инфекционного аортита* (ИА), связанного с другими микроорганизмами. Это редкое тяжелое заболевание обычно возникает у пациентов с атеросклеротическим поражением аорты и/или инфекционным эндокардитом и без лечения всегда заканчивается летально [13]. Инфекционная МА является наиболее распространенной формой заболевания, хотя было также несколько сообщений о неаневризматическом инфекционном грудном аортите, который может быть очень похожим на ВКС [14, 15]. Наиболее

распространенными возбудителями являются стафилококки (26–35%), стрептококки (12–23%) и грамотрицательные бактерии: кишечная палочка (14%), сальмонелла (9%), превотелла (*Prevotella spp.*), клебсиелла (7%) [16]. Факторами риска развития МА являются повреждение артерий (например, при катетеризации), предшествующие инфекции, такие как инфекционный эндокардит с септической эмболией, пародонтальная инфекция, иммунодефицитное состояние, атеросклероз и ранее существовавшая аневризма [17, 18]. Имеются описания наиболее типичного расположения МА аорты: в 40% случаев она локализуется интра-ренально, в 11% — супраренально, в 4% — параренально, в 13% — парависцерально, в 16% — торакоабдоминально, в 16% — в нисходящей грудной аорте [16].

Клиническая картина ИА неспецифична и зависит от локализации МА: чаще отмечаются лихорадка, боль в груди и спине, боль в животе, озноб, повышение СОЭ и уровня СРБ. Во многих случаях встречается бактериемия, хотя посев может быть отрицательным, особенно после назначения антибиотиков, помочь в диагностике может проведение полимеразной цепной реакции на широкий спектр инфекций. Диагностика основывается главным образом на данных компьютерно-томографической ангиографии (КТА) и магнитно-резонансной ангиографии (МРА). Результаты визуализации, которые позволяют отличить МА от васкулита, включают наличие парааортального газа, отека, новообразования или тяжей [19]. При МА по сравнению с неинфицированными аневризмами, как правило, наблюдается более высокое поглощение фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) при позитронно-эмиссионной томографии с 18F-ФДГ, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ФДГ-ПЭТ/КТ), превышающее 4,5 SUV (стандартизированный показатель поглощения) [20]. Выбор наилучшего метода визуализации зависит от оборудования, доступности исследования и общего гемодинамического состояния пациента.

ИА встречается редко, опасен для жизни и, в отличие от СВ, требует немедленного лечения антибиотиками и, возможно, хирургического или эндоваскулярного вмешательства. Чрезвычайно важно установить ранний диагноз ИА, однако диагностика затруднена из-за его низкой распространенности и неспецифических симптомов.

Васкулопатии являются частым аналогом ВКС и ВСС, они могут проявляться инсультом, инфарктом, артериальной окклюзией и артериальной диссекцией. Васкулопатии обычно не сопровождаются системными признаками или повышением показателей активности воспаления. Различают наследственные (в том числе синдром Марфана, синдром Элерса—Данло, синдром Лойса—Дитца) и ненаследственные васкулопатии (см. таблицу).

Ненаследственные васкулопатии

ВКС и ВСС часто приходится дифференцировать с атеросклерозом (см. таблицу), который сопровождается хроническим (вялотекущим) воспалением стенки кровеносного сосуда, характеризующимся накоплением активированных иммунных клеток, таких как макрофаги, и изменением морфологии сосудистой стенки преимущественно со стороны интимы. Воспаление при атеросклерозе не является «каноническим» и, как правило, не обнаруживается при рутинном обследовании [21–23]. Атеросклеротическое поражение приводит к образованию бляшек, ги-

пертрофии артериальной стенки и кальцификации, что влечет за собой развитие стеноза и окклюзии сосуда; возможно возникновение аневризмы, чаще брюшной аорты. Клинические симптомы (ишемическая боль, язвы кожи, симптоматическая аневризма аорты) могут имитировать СВ. Стенозирующее атеросклеротическое поражение сонных артерий, окклюзия центральной артерии сетчатки или ее ветвей, развитие неартериитной ишемической оптической невропатии вызывают зрительные и церебральные нарушения, похожие на проявления ВКС, в первую очередь, ГКА [24], что затрудняет дифференциальную диагностику атеросклероза и ВКС [25–28].

В 2023 г. EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) представил обновленные рекомендации по визуализации ВКС [29, 30]. При подозрении на ГКА на первом месте стоит УЗИ, а при подозрении на АТ — магнитно-резонансная томография (МРТ), МРА. В последние годы для визуализации сосудистого воспаления, а также одновременно для проведения дифференциальной диагностики с инфекцией и онкологической патологией широко используется ФДГ-ПЭТ/КТ. Применяются также КТ и КТА, особенно для выявления сосудистого поражения (стенозы, окклюзии, аневризмы) [31, 32].

Признак «ореола», или симптом «гало» (гомогенное гипоехогенное утолщение стенки несжимаемой артерии), считается характерным УЗИ-проявлением ГКА и отсутствует при атеросклерозе, однако в некоторых случаях выявляемая при УЗИ картина атеросклеротически измененной стенки сосуда может напоминать признак «ореола» и приводить к ложноположительным результатам. В рекомендациях EULAR 2023 г. вместо термина «несжимаемый признак гало» использовано более широкое определение — «воспалительные изменения стенки» [29], что не отменяет ориентации именно на симптом «ореола» при проведении исследования в реальной клинической практике. В основном атеросклеротические изменения при УЗИ носят гиперэхогенный и очаговый характер, что позволяет отличить их от проявлений ГКА. Нужно принимать во внимание, что для старшей возрастной группы типичен атеросклероз сонных артерий, чаще со стенозами внутренних и наружных сонных артерий, в отличие от ГКА, при котором, как правило, наблюдается поражение височных, подмышечных, затылочных и лицевых артерий. Обусловленный васкулитом стеноз общей сонной артерии (ОСА) при ГКА встречается редко [33].

У больных АТ эквивалентом «ореола» при УЗИ является «симптом макарон», или «макаронный знак», — гладкое однородное и умеренно эхогенное циркулярное утолщение стенки артерии. Этот симптом чаще всего определяется в ОСА. Он ярче, чем типичный признак «темного ореола» при ГКА, характерен для АТ и не выявляется при атеросклерозе [34, 35].

Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) при исследовании нескольких артерий может обеспечить более точную диагностику ГКА [31, 36]. Однако для атеросклероза так же характерно увеличение толщины КИМ, поэтому данный симптом в ряде случаев может имитировать ГКА [26]. Таким образом, дифференциальная диагностика ВКС и его имитатора действительно может быть затруднена и во многом зависит от навыков исследователя и используемой системы УЗИ [31, 37].

При МРА у больных СВ обычно определяются концентрическое утолщение стенки и поглощение контрастного вещества вокруг воспаленной артерии, а у пациентов с атеросклерозом — эксцентрическое утолщение без контрастного усиления [38]. КТА при ВКС обнаруживает утолщение стенки сосуда и изменения просвета [39]. При атеросклерозе КТА хорошо визуализирует обызвествленные бляшки, однако в случае некальцифицированных атероматозных бляшек, а также при развитии вторичного воспаления вокруг бляшек дифференциация с ВКС может быть затруднена [40].

В последние годы для визуализации сосудистого воспаления, а также для дифференциальной диагностики с инфекцией и онкологической патологией широко используется ФДГ-ПЭТ/КТ. При атеросклерозе обычно наблюдается более очаговое поглощение ФДГ. Высокая интенсивность, симметричность и диффузный характер поглощения ФДГ — высокоспецифичные признаки, позволяющие отличать ВКС от атеросклероза [26, 41].

По данным О. Espitia и соавт. [42], если у пациента с подозрением на ГКА наблюдается поглощение ФДГ аортой 3-й степени, вовлечено пять сегментов аорты и в дополнение к этому имеется ФДГ-поглощение в супрааортальных стволах, диагноз ГКА очень вероятен даже при наличии многих сердечно-сосудистых факторов риска и атеромы. В сомнительных случаях необходимо проведение дополнительной КТА, чтобы отличить аортит от атероматозных (кальцинированных) бляшек. Поглощение в подвздошно-бедренных артериях следует интерпретировать с осторожностью, поскольку это частая локализация атеросклероза [43].

При АТ, ввиду молодого возраста пациентов, дифференциальная диагностика с атеросклерозом не так актуальна. ФДГ-ПЭТ/КТ может оказать существенную помощь в ранней диагностике и оценке активности заболевания у пациентов с АТ.

Фибромускулярная дисплазия (ФМД) — редкая идиопатическая сегментарная неатеросклеротическая невоспалительная артериопатия, часто не диагностируемая и наблюдаемая преимущественно у женщин (см. таблицу). В качестве причин, способствующих развитию этого заболевания, рассматривают мутацию гена *RHACTR1* и транскрипционную активность гена *EDN1*, а также влияние различных факторов внешней среды, таких как курение, длительное напряжение сосудистой стенки (механический стресс), не исключается роль женских половых гормонов. Поражаются средние и мелкие артерии в результате аномальной пролиферации клеток (фиброзная или мышечная гиперплазия) в стенках сосудов, что приводит к их сужению, перекручиванию или расширению [44]. ФМД — прежде всего стенотическое заболевание, однако часто встречаются также аневризмы, расслоение, извитость, реже — артериовенозные фистулы и тромбозы. В основном поражаются почечные, внутренние сонные и внутримозговые артерии и в меньшем числе случаев — подвздошные, коронарные и др. (см. таблицу). Диагноз основывается исключительно на ангиографической картине, гистологического подтверждения не требуется. Чаще встречается мультифокальное поражение (70–80% всех наблюдений) — классическая «нитка бус», обычно в средней или дистальной части артерии. При очаговом (фокальном) процессе развивается изолированный стеноз артерии. В большинстве случаев наблюдается много-сосудистое поражение, вследствие чего ФМД относят к системным заболеваниям.

Средний возраст установления диагноза — 46–53 года, наиболее частые симптомы — артериальная гипертензия, головная боль, пульсирующий шум в ушах, инсульт, транзиторная ишемическая атака, возможно развитие инфаркта почек, что в совокупности, особенно у молодых людей, может вызвать подозрение на СВ, в первую очередь на АТ [44].

Если предполагается ФМД, прежде всего выполняется КТА, что предпочтительнее, чем МРА. Классическая ангиографическая картина («нитка бус»), как правило, не вызывает затруднений при диагностике, а наличие очагового, особенно многососудистого, поражения может имитировать АТ, реже УП и ГКА. Недостаточная осведомленность клиницистов об этом не таком уж и редком заболевании может приводить к ошибочной диагностике СВ [45, 46]. Основным отличием ФМД от СВ, помимо типичной ангиографической картины, является отсутствие симптомов воспаления. В сложных случаях ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет объективно оценить отсутствие/наличие активного воспаления в стенках магистральных артерий.

К малоизвестным аналогам ВСС относится *сегментарный артериальный медиолиз* (САМ). Это редкое идиопатическое неартериосклеротическое невоспалительное заболевание сосудов неизвестной этиологии, поражающее пациентов среднего и пожилого возраста. Наиболее часто вовлекаются висцеральные артерии брюшной полости, реже — почечные, подвздошные, внутричерепные, легочные и коронарные артерии (см. таблицу) [47, 48]. САМ считается ведущей причиной спонтанных внутрибрюшных кровотечений у лиц среднего и пожилого возраста. Этиология его неизвестна, но описана связь с эпизодами гипоксии внутренних органов и вазоконстрикции при таких состояниях, как шок, травма, обширная операция, инфузия вазопрессоров [49]. В основе заболевания лежит дегенерация медиального слоя артерий, что приводит к медиальному разрыву, очаговой утрате наружной эластической мембраны и интрамуральному кровоизлиянию. Вслед за этим развиваются расслаивающие гематомы и аневризмы, а также тромбоз, что может привести к внезапному массивному внутрибрюшному или забрюшинному кровотечению или окклюзии сосуда с ишемией или инфарктом органов. За острой фазой следует репаративная фаза с фиброзированием пораженных участков и возможным формированием стриктур и стенозов [50]. Клинические проявления: боль в животе (абдоминальное кровотечение и геморрагический инфаркт возникают у 50% больных), головная боль, афазия и другие неврологические симптомы (около 12% случаев) [48, 51]. При отсутствии острых проявлений САМ является самокупирующимся заболеванием и лечится консервативно.

Ангиографическая картина при САМ включает дилатацию артерий, одиночные или множественные аневризмы, расслоение, интрамуральную гематому, стеноз или реже — окклюзию артерий. В ряде случаев возможно выявление «нитки бус» [51]. Визуализационные данные могут имитировать ВСС, в частности УП, для которого также характерны множественные аневризмы висцеральных артерий [50]. При этом наличие сегментарных расслоений чревных, брыжеечных и/или почечных артерий является ключевым отличительным признаком САМ. Обычная ангиография при диагностике САМ более чувствительна, чем КТА или МРА. В некоторых случаях для исключения СВ проводят ФДГ-ПЭТ/КТ.

У пациентов с САМ отсутствуют конституциональные симптомы, кожные проявления, признаки системного вос-

паления, нарушения коагуляции. И все же иногда окончательный диагноз устанавливается только на основании гистологического исследования, которое является «золотым стандартом» диагностики заболевания [52].

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ) — обратимая невоспалительная самокупирующаяся артериопатия ЦНС, приводящая к формированию многоочаговых сегментарных областей церебральной вазоконстрикции (см. таблицу). Обычно поражаются артерии большого и среднего диаметра. Сосудистые нарушения спонтанно разрешаются в течение 3 мес [53].

Для диагностики чрезвычайно важна МРА, основным визуализационным признаком является сегментарное сужение внутричерепных артерий, часто чередующееся с областями расширения, что дает типичную картину «нитки бус», или «сосиски на нитке»; возможны субарахноидальное кровоизлияние, очаги ишемии, внутричерепное кровоизлияние, субдуральное кровоотечение и отек головного мозга. Пик вазоконстрикции приходится на 16-й день заболевания и проходит в течение 3 мес. СОЦВ встречается в возрасте от 19 до 70 лет (в среднем — 42,5 года), в основном у женщин [54]. Предрасполагающие факторы выявляются в 2/3 случаев: роды, послеродовой период, преэклампсия/эклампсия, прием противозачаточных, серотонинергических препаратов, интерферона α , запрещенных наркотиков (кокаин, каннабис), опухоли (в частности, феохромоцитомы и параганглиомы) [55]. Возможно развитие СОЦВ как осложнения другого цереброваскулярного заболевания. Отличительный клинический признак СОЦВ — «громоподобная» головная боль или боль по типу «удара молнии» (94–100%), часто с тошнотой и рвотой, с неврологическими симптомами или без них [56].

СОЦВ важно отличать от первичного ангиита ЦНС (ПАЦНС) — редкой и тяжелой формы васкулита артерий головного и спинного мозга, а также мозговых оболочек без какого-либо системного поражения, приводящей к церебральной ишемии и (реже) к кровоизлияниям. У пациентов с ПАЦНС могут наблюдаться неспецифические неврологические симптомы, в том числе ишемический или геморрагический инсульт. При отсутствии лечения заболевание прогрессирует, приводя к тяжелой инвалидности и даже к смерти, в то время как при раннем выявлении и лечении возможно полное выздоровление [57–59]. В отличие от СОЦВ ПАЦНС вызывает медленно прогрессирующую и очень сильную головную боль, чаще у мужчин среднего возраста. Помимо более хронического, постепенно прогрессирующего течения, неврологические симптомы (судороги, двигательный дефицит, снижение когнитивных функций) при ПАЦНС встречаются чаще.

Диагностика крайне затруднена и основывается на данных нейровизуализации, исследования спинномозговой жидкости (типичны лимфоцитарный плеоцитоз и повышенный уровень белка) и биопсии головного мозга («золотой стандарт» диагностики) [60]. Иммунологические маркеры заболевания отсутствуют, воспалительные показатели повышаются крайне редко [59]. При нейровизуализации выявляют инфаркты различной давности, реже — внутримозговые кровоизлияния, накопление контрастного вещества оболочками мозга или внутримозговыми очагами; при МРА и КТА — чередующиеся участки сужения и расширения артерий с гладкими или неровными контурами, дву- или односторонние; при МРТ — утолщение сосудистой стенки, мультифокальное, гомогенное

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Имитаторы ВКС и ВСС

Mimickers of large and medium vessel vasculitis

Заболевания/ состояния	Преоблада- ющий размер поражаемых сосудов	Проявления, имитирующие васкулит	Исследования для исключения потенциальных имитаторов
Инфекции	Любой	Конституциональные симптомы, повышенные острофазовые маркеры, полиорганная недостаточность, аневризмы, образование АНЦА	Бактериальные и грибковые культуры крови, серология лихорадки Ку (Bartonella), тестирование на ВИЧ, HBV, HCV, туберкулез, сифилис, COVID-19, визуализация крупных сосудов, биопсия ткани, гистопатологическое исследование хирургического материала
Бактерии	Любой	Полиорганная недостаточность, системные проявления, АНЦА, кожный васкулит, почечные проявления, включая малоиммунный гломерулонефрит, аортит/артериит, МА	
Вирусы (ВИЧ, COVID-19 и др.)	Любой	Инсульт, ишемия конечностей, артериальные аномалии с аневризмами, окклюзии, псевдоаневризмы, тромбозы, перниоподобные симптомы, микротромбы, синдром Кавасаки	
Грибы	Любой	Системные проявления, кожный нодулез, легочные проявления, МА	
Спирохета (<i>Treponema pallidum</i>)	Любой	Инсульт, аортит, аневризма, стеноз коронарных артерий, миокардит	
Васкулопатии	Крупные и средние	Инсульт, ишемия органов, артериальные аномалии, включая стеноз, аневризмы, расслоение, разрыв	Реагенты острой фазы, визуализация аорты и ее ветвей, генетическое тестирование, если необходимо, исследование хирургического материала
Негенетические причины			
ФМД	Крупные и средние	Инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт почки, резистентная гипертензия, артериальные аномалии, включая стеноз, окклюзии, аневризмы, расслоение аорты и ее ветвей, много-сосудистое поражение	
САМ	Средние	Острое внутрибрюшное кровотечение, острая абдоминальная ишемия, артериальные аномалии, включая стеноз, окклюзию, аневризмы, расслоение внутрибрюшных сосудов, цереброваскулярных сосудов, поражение нескольких сосудов	
СОЦВ	Средние	Инсульт, судороги, головная боль, аномалии при визуализации головного мозга и сосудов головного мозга	
Генетические причины			
Синдром Марфана	Крупные	Восходящая аорта с дилатацией корня аорты, аортальной регургитацией, расслоением аорты	
Синдром Элерса-Данло	Крупные и средние	Расслоение/разрыв аорты и ее ветвей, каротидно-кавернозный свищ	
Синдром Лойса-Дитца	Крупные и средние	Аневризмы аорты и ее ветвей, извитость артерий, расслоение аорты и ее ветвей	

Примечание. АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; HBV – вирус гепатита В; HCV – вирус гепатита С.

и концентрическое усиление сигнала [61]. По мнению многих авторов, окончательный диагноз может быть установлен только при гистологическом исследовании ткани, полученной при биопсии головного мозга [60].

Для диагностики СОЦВ важны в первую очередь данные ангиографии, демонстрирующей церебральные вазоконстрикции и их обратимость, но его дифференциация от ПАЦНС может быть сложной. По данным Т. Perillo и соавт.

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

[62], ангиографические изменения при СОЦВ могут проявляться не сразу, а лишь спустя 3 нед с момента клинической манифестации. Напротив, у больных ПАЦНС при нейровизуализации нормальная картина не встречается. Важно, что при СОЦВ МРТ сосудистой стенки также может выявить минимальное гладкое концентрическое утолщение стенок с незначительным диффузным усилением или без него. Через 12 нед после возникновения СОЦВ при МРТ определяется полное восстановление просвета, что кардинально отличает

его от ПАЦНС, при котором, несмотря на терапию, обычно сохраняются персистирующее утолщение стенки и сужение просвета сосуда [61].

Таким образом, при подозрении на СВ необходимы тщательная оценка всей доступной клинической, лабораторной, рентгенологической и гистологической информации, а также исключение многих конкурирующих заболеваний, включая инфекции и невоспалительные имитации васкулита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Jan;20(1):29-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f1dcf2.
- Kötter I, Reinhold-Keller E. Vaskulitis-Mimics. *Z Rheumatol.* 2019 Feb;78(1):24-30. Article in German. doi: 10.1007/s00393-018-0581-8.
- Springer JM, Villa-Forte A. Vasculitis Mimics and Other Related Conditions. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023 Aug;49(3):617-631. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.008.
- Seitz L, Seitz P, Pop R, et al. Spectrum of Large and Medium Vessel Vasculitis in Adults: Primary Vasculitides, Arthritides, Connective Tissue, and Fibroinflammatory Diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2022 Nov;24(11):352-370. doi: 10.1007/s11926-022-01086-2.
- Maningding E, Kermani TA. Mimics of vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jan 5;60(1):34-47. doi: 10.1093/rheumatology/keaa495.
- Kermani TA, Byram K. Isolated Aortitis: Workup and Management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023 Aug;49(3):523-543. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.013.
- Roberts WC, Barbin CM, Weissenborn MR, et al. Syphilis as a cause of thoracic aortic aneurysm. *Am J Cardiol.* 2015 Oct 15;116(8):1298-303. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.030. Epub 2015 Jul 28.
- Гаганов ЛЕ, Лосева ОК, Залевская ОВ, Жуковский РО. Сифилитическая аневризма аорты — источник кишечного кровотечения со смертельным исходом. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19(2):172-180. [Gaganov LE, Loseva OK, Zalevskaya OV, Zhukovskii RO. Syphilitic aortic aneurysm is a source of fatal intestinal bleeding. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2020; 19(2):172-180. (In Russ.)].
- Miller SA, Ladhik ER. Syphilitic Aortitis. *N Engl J Med.* 2022 May 19;386(20):e55. doi: 10.1056/NEJMicm2110835. Epub 2022 May 14.
- Delaval L, Goulenok T, Achouh P, et al. New insights on tuberculous aortitis. *J Vasc Surg.* 2017 Jul;66(1):209-215. doi: 10.1016/j.jvs.2016.11.045. Epub 2017 Feb 21.
- Park SC, Moon IS, Koh YB. Tuberculous pseudoaneurysm of the descending thoracic aorta. *Ann Vasc Surg.* 2010 Apr;24(3):417.e11-3. doi: 10.1016/j.avsg.2009.05.019.
- Stone JR, Bruneval P, Angelini A, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol.* 2015 Sep-Oct; 24(5):267-78. doi: 10.1016/j.carpath.2015.05.001.
- Lopes RJ, Almeida J, Dias PJ, et al. Infectious thoracic aortitis: a literature review. *Clin Cardiol.* 2009 Sep;32(9):488-90. doi: 10.1002/clc.20578.
- Journeau L, de la Chapelle M, Guimard T, et al. A strobe multicenter descriptive study of 55 infectious aortitis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 2;99(40):e22422. doi: 10.1097/MD.0000000000002242.
- Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, et al. Infected aortic aneurysms: aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results. *J Vasc Surg.* 2001 Nov;34(5):900-8. doi: 10.1067/mva.2001.118084.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Oct 13;132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
- Brossier J, Lesprit P, Marzelle J, et al. New bacteriological patterns in primary infected aorto-iliac aneurysms: a single-centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Nov;40(5):582-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.07.020.
- Lee WK, Mossop PJ, Little AF, et al. Infected (mycotic) aneurysms: spectrum of imaging appearances and management. *RadioGraphics.* 2008 Nov-Dec;28(7):1853-68. doi: 10.1148/rg.287085054.
- Murakami M, Morikage N, Samura M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for diagnosis of infected aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2014 Apr;28(3):575-8. doi: 10.1016/j.avsg.2013.04.013.
- Zhao TX, Mallat Z. Targeting the Immune System in Atherosclerosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Apr 9;73(13):1691-1706. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.083.
- Пигаревский ПВ, Снегова ВА, Назаров ПГ. Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кардиология. 2019;59(4):88-91. [Pigarevskii PV, Snegova VA, Nazarov PG. Macrophages and their role in destabilization of atherosclerotic plaque. *Kardiologiya.* 2019; 59(4):88-91. (In Russ.)].
- Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 26;24(9):7910. doi: 10.3390/ijms24097910.
- Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2003 Jun;23(2):157-63. doi: 10.1097/00041327-200306000-00012.
- Nienhuis PH, van Praagh GD, Glaudemans AWJM, et al. A Review on the Value of Imaging in Differentiating between Large Vessel Vasculitis and Atherosclerosis. *J Pers Med.* 2021 Mar 23;11(3):236. doi: 10.3390/jpm11030236.
- van der Geest KSM, Sandovici M, Brouwer E, Mackie SL. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Physical Signs, and Laboratory Tests for Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 1;180(10):1295-1304. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3050.
- Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart.* 2018 Apr;104(7):558-565. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310848.
- Lariviere D, Sacre K, Klein I, et al. Extra- and intracranial cerebral vasculitis in giant cell arteritis: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(28):e265. doi: 10.1097/MD.0000000000000265.
- Dejaco C, Ramiro S, Bond M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Aug 7;ard-2023-224543. doi: 10.1136/ard-2023-224543.
- Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ и др. Новая стратегия визуализа-

- ции васкулитов крупных сосудов (по рекомендациям EULAR 2023 г.). Современная ревматология. 2023;17(6):122-127.
- [Egorova ON, Tarasova GM, Koilubaeva GM, et al. New imaging strategy for large vessel vasculitis (based on the EULAR-2023 recommendations). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):122-127. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-122-127.
31. Evangelatos G, Grivas A, Pappa M, et al. Cranial giant cell arteritis mimickers: A masquerade to unveil. *Autoimmun Rev*. 2022 May; 21(5):103083. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103083.
32. Fernandez-Fernandez E, Monjo-Henry I, Bonilla G, et al. False positives in the ultrasound diagnosis of giant cell arteritis: some diseases can also show the halo sign. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2443-2447. doi: 10.1093/rheumatology/kez641.
33. Schmidt WA. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii22-ii31. doi: 10.1093/rheumatology/kez461.
34. Ma LY, Li CL, Ma LL, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography of the carotid artery for evaluating disease activity in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 16;21(1):24. doi: 10.1186/s13075-019-1813-2.
35. Suzuki M, Watari T. Macaroni sign: a clue to Takayasu arteritis diagnosis. *BMJ Case Rep*. 2022 Aug 2;15(8):e250920. doi: 10.1136/bcr-2022-250920.
36. Lopez-Gloria K, Castrejón I, Nieto-Gonzalez JC, et al. Ultrasound intima media thickness cut-off values for cranial and extracranial arteries in patients with suspected giant cell arteritis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 26;9:981804. doi: 10.3389/fmed.2022.981804.
37. Ponte C, Martins-Martinho J, Luqmani RA. Diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii5-iii16. doi: 10.1093/rheumatology/kez553.
38. Schwarz F, Strobl FF, Cyran CC, et al. Reproducibility and differentiation of cervical arteriopathies using in vivo high-resolution black-blood MRI at 3 T. *Neuroradiology*. 2016 Jun;58(6):569-576. doi: 10.1007/s00234-016-1665
39. Broncano J, Vargas D, Bhalla S, et al. CT and MR Imaging of Cardiothoracic Vasculitis. *Radiographics*. 2018 Jul-Aug;38(4):997-1021. doi: 10.1148/rg.2018170136.
40. Das M, Braunschweig T, Mühlenbruch G, et al. CT and MR Imaging of Cardiothoracic Vasculitis. *Radiographics*. 2018 Jul-Aug;38(4):997-1021. doi: 10.1148/rg.2018170136.
41. Betrains A, Blockmans D. Diagnostic Approaches for Large Vessel Vasculitides. *Open Access Rheumatol*. 2021 Jun 1;3(5):153-165. doi: 10.2147/OARRR.S282605.
42. Espitia O, Schanus J, Agard C, et al. Specific features to differentiate Giant cell arteritis aortitis from aortic atheroma using FDG-PET/CT. *Sci Rep*. 2021 Aug 30;11(1):17389. doi: 10.1038/s41598-021-96923-2.
43. Slart RHJA; Writing group; Reviewer group; Members of EANM Cardiovascular; Members of EANM Infection & Inflammation; Members of Committees, SNMMI Cardiovascular; Members of Council, PET Interest Group; Members of ASNC; EANM Committee Coordinator. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(7):1250-1269. doi: 10.1007/s00259-018-3973-8.
44. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. Working Group 'Hypertension and the Kidney' of the European Society of Hypertension (ESH) and the Society for Vascular Medicine (SVM). First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2019 Feb;37(2):229-252. doi: 10.1097/HJH.0000000000002019.
45. Capsoni F, Poletto G, Giorgetti PL. Fibromuscular dysplasia: a rare disease that can mimic vasculitis. *Rheumatol Int*. 2012 Dec; 32(12):4027-9. doi: 10.1007/s00296-010-1511-5.
46. Pontes TC, Rufino GP, Gurgel MG et al. Fibromuscular dysplasia: a differential diagnosis of vasculitis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Jan-Feb;52(1):70
47. Skeik N, Olson SL, Hari G, Pavia ML. Segmental arterial mediolysis (SAM): Systematic review and analysis of 143 cases. *Vasc Med*. 2019 Dec;24(6):549-563. doi: 10.1177/1358863X19873410.
48. Pillai AK, Iqbal SI, Liu RW, et al. Segmental arterial mediolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Jun;37(3):604-12. doi: 10.1007/s00270-014-0859-4. Epub 2014 Feb 20.
49. Horsley-Silva JL, Ngamruengphong S, Frey GT, et al. Segmental arterial mediolysis: a case of mistaken hemorrhagic pancreatitis and review of the literature. *JOP*. 2014 Jan 10;15(1):72-7. doi: 10.6092/1590-8577/2036.
50. Chao CP. Segmental arterial mediolysis. *Semin Intervent Radiol*. 2009 Sep;26(3):224-32. doi: 10.1055/s-0029-1225666.
51. Garcia-Barquin P, Bilbao JI, Quilez A, et al. Segmental arterial mediolysis: findings at computed tomography angiography. *Radiologia*. 2016 Nov-Dec;58(6):435-443. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2016.05.003.
52. Phillips CK, Lepor H. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage caused by segmental arterial mediolysis. *Rev Urol*. 2006 Winter;8(1):36-40.
53. Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР, Снопкова ЕВ. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции. *Неврологический журнал*. 2012; (3):4-11.
- [Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR, Snopkova EV. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012; (3):4-11. (In Russ.)].
54. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann Neurol*. 2016 Jun; 79(6):882-94. doi: 10.1002/ana.24652.
55. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*. 2012 Oct; 11(10):906-17. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7.
56. Caria F, Zedde M, Gamba M, et al. Italian Project on Stroke at Young Age (IPSYS) Investigators. The clinical spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: The Italian Project on Stroke at Young Age (IPSYS). *Cephalalgia*. 2019 Sep;39(10):1267-1276. doi: 10.1177/0333102419849013.
57. Sarti C, Picchioni A, Telese R, et al. "When should primary angiitis of the central nervous system (PACNS) be suspected?": literature review and proposal of a preliminary screening algorithm. *Neurol Sci*. 2020 Nov; 41(11):3135-3148. doi: 10.1007/s10072-020-04583-3.
58. Beuker C, Strunk D, Rawal R, et al. Primary Angiitis of the CNS: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Oct 18;8(6):e1093. doi: 10.1212/NXI.0000000000001093.
59. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА, Легенко МС. Первичный васкулит центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):113-123.
- [Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Legenko MS. Primary central nervous system vasculitis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8):113-123. (In Russ.)].
60. Paul SA, Roy D, Mondal GP, et al. Primary angiitis of central nervous system — A challenging diagnosis. *J Neuroimmunol*. 2022 May 15;366:577844. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577844.
61. Young CC, Bonow RH, Barros G et al. Magnetic resonance vessel wall imaging in cerebrovascular diseases. *Neurosurg Focus*. 2019 Dec 13;47(6):E4. doi: 10.3171/2019.9.FOCUS19599.
62. Perillo T, Paolella C, Perrotta G, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: review of neuroimaging findings. *La Radiologia Medica*. 2022 Sep;127(9):981-990. doi: 10.1007/s11547-022-01532-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.01.2025/13.03.2025/15.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (государственное задание №РК 122040400024-7) и международного научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) и Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of a research work (state assignments №РК 122040400024-7) and international scientific cooperation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Kyrgyz Republic).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

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

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

Болотбекова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>

Сравнение данных магнитно-резонансной томографии мышц с клинико-лабораторными параметрами при динамическом наблюдении пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями

Коломейчук А.А.¹, Ананьева Л.П.¹, Хелковская-Сергеева А.Н.¹, Колтакова А.Д.¹,
Птичкина Л.В.¹, Казаков Д.О.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

При динамическом наблюдении за пациентами с идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ) оценивают изменения активности заболевания и возникших повреждений с помощью ряда общепринятых инструментов. Наряду с этим используются объективные методы визуализации, в частности магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц. В настоящее время взаимосвязь ее результатов с клинико-лабораторными параметрами в динамике изучена недостаточно.

Цель исследования — оценить в динамике основные признаки вовлечения мышц по данным МРТ и сравнить их с клинико-лабораторными параметрами, индексами активности и повреждения у пациентов с ИВМ.

Материал и методы. В исследование включено 32 пациента с заболеваниями из группы ИВМ, соответствовавших классификационным критериям EULAR/ACR 2017 г. Всем пациентам дважды была проведена МРТ мышц бедер и голеней на аппарате Philips Multiva 1.5 TESLA (Philips, Нидерланды) с использованием T1-, T2- и STIR T2-импульсных последовательностей, по 4-балльной полуколичественной шкале оценивались признаки отека и жировой перестройки. Медиана интервала между исследованиями — 15,5 [9; 24] мес. Исходно и при повторном осмотре пациентам выполнялось стандартное клиническое обследование, включая мануальное мышечное тестирование (ММТ-8). Активность заболевания определялась с помощью индекса MITAX. Необратимые изменения оценивались по индексу повреждения MDI.

Результаты и обсуждение. При наблюдении в динамике обнаружены статистически значимое уменьшение общего счета отека и увеличение общего счета жировой перестройки бедер и голеней ($p < 0,05$). Уменьшение общего счета отека бедер ассоциировалось с увеличением мышечной силы согласно результатам ММТ-8 ($p = 0,03$), снижением уровня креатинфосфокиназы (КФК; $p = 0,005$) и индекса активности ($p = 0,003$). Нарастание общего счета жировой перестройки бедер сопровождалось уменьшением мышечной силы согласно данным ММТ-8 ($p = 0,01$) и увеличением необратимых мышечных изменений в соответствии с индексом повреждения ($p = 0,002$). Уменьшение общего счета отека голеней было связано со снижением уровня КФК ($p = 0,002$) и индекса активности ($p < 0,001$). Изменение общего счета жировой перестройки голеней не ассоциировалось со статистически значимыми изменениями клинико-лабораторных параметров заболевания.

Заключение. По данным МРТ изменения основных признаков вовлечения мышц — отека и жировой перестройки — имели четкий параллелизм с динамикой клинико-лабораторных показателей, что подтверждает чувствительность данного метода к изменениям как активности, так и тяжести заболевания. Таким образом, МРТ мышц у пациентов с мышечной слабостью позволяет отличить признаки воспаления от проявлений необратимого повреждения, что имеет большое значение для определения тактики лечения и прогноза.

Ключевые слова: воспалительные миопатии; магнитно-резонансная томография; индекс активности; индекс повреждения; динамическое наблюдение.

Контакты: Алена Алексеевна Коломейчук; alenakolomei@gmail.com

Для ссылки: Коломейчук АА, Ананьева ЛП, Хелковская-Сергеева АН, Колтакова АД, Птичкина ЛВ, Казаков ДО. Сравнение данных магнитно-резонансной томографии мышц с клинико-лабораторными параметрами при динамическом наблюдении пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями. Современная ревматология. 2025;19(2):26–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-26-31

Comparison of muscle magnetic resonance imaging data with clinical and laboratory parameters in follow-up of patients with idiopathic inflammatory myopathy

Kolomeyichuk A.A.¹, Ananyeva L.P.¹, Helkovskaya-Sergeeva A.N.¹, Koltakova A.D.¹,
Ptichkina L.V.¹, Kazakov D.O.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Research Clinical Institute of Pediatrics named after academician Yu.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University,

Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²2, Taldomskaya Street, Moscow 125412, Russia

During dynamic follow-up of patients with idiopathic inflammatory myopathy (IIM), changes in disease activity and damage caused are assessed using several generally recognized instruments. In parallel, objective methods of visualization are used, in particular magnetic resonance imaging (MRI) of the muscles. Currently, the relationship between the results of MRI and clinical and laboratory parameters in dynamics is not well studied. Objective: to evaluate the main signs of muscle involvement using MRI in dynamics and to compare them with clinical and laboratory parameters, activity indices and damage in patients with IIM.

Material and methods. The study included 32 patients with diseases from the group of IIM that met the EULAR/ACR 2017 classification criteria. All patients underwent MRI of the hip and calf muscles twice on the Philips Multiva 1.5 Tesla (Philips, The Netherlands) employing T1, T2, and STIR-T2 sequences, signs of oedema and fatty remodeling were assessed on a 4-point semiquantitative scale. The median time between examinations was 15.5 [9; 24] months. A standard clinical examination, including a manual muscle test (MMT-8), was performed at the initial and the second examinations of the patients. Disease activity was determined using the MITAX index and irreversible changes were assessed using the MDI damage index.

Results and discussion. During follow-up a statistically significant decrease in total oedema score and an increase in total fatty remodeling score in the thighs and calves was observed ($p < 0.05$). The decrease in oedema total score in the thighs was associated with an increase in muscle strength according to the results of the MMT-8 ($p = 0.03$), a decrease in creatine phosphokinase level (CPK; $p = 0.005$) and activity index ($p = 0.003$). The increase in the total thigh fatty replacement score was associated with a decrease in muscle strength according to the MMT-8 ($p = 0.01$) and an increase in irreversible muscle changes according to the damage index ($p = 0.002$). A decrease in total calves oedema score was associated with a decrease in CPK level ($p = 0.002$) and activity index ($p < 0.001$). A change in the total calves fatty replacement score was not associated with statistically significant changes in clinical and laboratory parameters of the disease.

Conclusion. Changes in the main signs of muscle involvement, oedema and fatty replacement, according to MRI showed a clear parallelism with the dynamics of clinical and laboratory indicators, which confirms the sensitivity of this method to changes in both the activity and severity of the disease. Thus, MRI of muscles in patients with muscle weakness makes it possible to distinguish the signs of inflammation from the manifestations of irreversible damage, which is of great importance for determining treatment tactics and prognosis.

Keywords: inflammatory myopathy; magnetic resonance imaging; activity index; damage index; dynamic observation.

Contact: Alena Alekseevna Kolomeychuk; alenakolomei@gmail.com

For reference: Kolomeychuk AA, Ananyeva LP, Helkovskaya-Sergeeva AN, Koltakova AD, Ptichkina LV, Kazakov DO. Comparison of muscle magnetic resonance imaging data with clinical and laboratory parameters in follow-up of patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):26–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-26-31

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — гетерогенная группа редких аутоиммунных заболеваний с преимущественным поражением мышечной системы и развитием проксимальной мышечной слабости разной степени выраженности. Характер мышечного поражения различается в зависимости от формы миозита [1].

ИВМ характеризуются острым или подострым началом, хроническим рецидивирующим течением, требующим назначения активной иммуносупрессивной терапии, первой линией которой являются высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) [2, 3]. Лечение миозита является трудной задачей из-за его редкости и вариативности клинических проявлений. При наблюдении в динамике важно оценивать активность заболевания и вызванное им повреждение, поскольку от этого будут зависеть необходимость интенсификации терапии, а также прогноз [4, 5].

Для определения активности и необратимых изменений при ИВМ проводится обследование, включающее общую оценку активности/повреждения врачом/пациентом по визуальной аналоговой шкале, мануальное мышечное тестирование (ММТ-8), анкету оценки здоровья для взрослых пациентов (Health Assessment Questionnaire, HAQ), определение индекса активности (Myositis Intention To Treat Activity Index, MDAAT), индекса повреждения (Myositis Damage Index, MDI), уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы (КФК), альдолазы, креатинина и т. д. [6]. Кроме того, для динамического наблюдения за пациентами могут быть полезны методы объективной визуализации, наиболее предпочтительным среди которых считается магнитно-резонансная томография (МРТ) [7]. Это неинвазивный метод исследования, лишенный лучевой нагрузки, что позволяет применять его неоднократно. При использовании определенных режимов МРТ признаки активности

заболевания можно дифференцировать от необратимых повреждений [8]. В первом случае в режиме T2 STIR будет визуализироваться отек разной степени интенсивности, во втором — в режиме T1 выявляются жировая перестройка и атрофия. Так, было показано, что мышечный отек по данным МРТ уменьшался на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами, что коррелировало с увеличением мышечной силы у пациентов с ИВМ [9].

В настоящее время место МРТ среди известных и общепринятых методов оценки активности и повреждения при ИВМ изучено недостаточно.

Цель исследования — оценить основные магнитно-резонансные (МР) признаки вовлечения мышц в динамике и сравнить их с клинико-лабораторными параметрами, индексами активности и повреждения у пациентов с ИВМ.

Материал и методы. В исследование включено 32 пациента с ИВМ, соответствовавших классификационным критериям EULAR/ACR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2017 г., у которых была выполнена МРТ мышц бедер и голеней в динамике. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 24 от 01.12.2022). Все пациенты подписали информированное согласие. Общая характеристика больных представлена в таблице. Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 15,5 [9; 24] мес.

Исходно и при повторном осмотре пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включая ММТ-8.

Активность заболевания определялась с помощью индекса MITAX по конституциональному статусу, кожной, мышечной, скелетной, желудочно-кишечной, легочной и сердечно-сосудистой системам: А — тяжелая, В — средняя, С — легкая степень активности, D — неактивное заболевание, Е — нет

Характеристика пациентов (n=32) Characteristics of the patients (n=32)

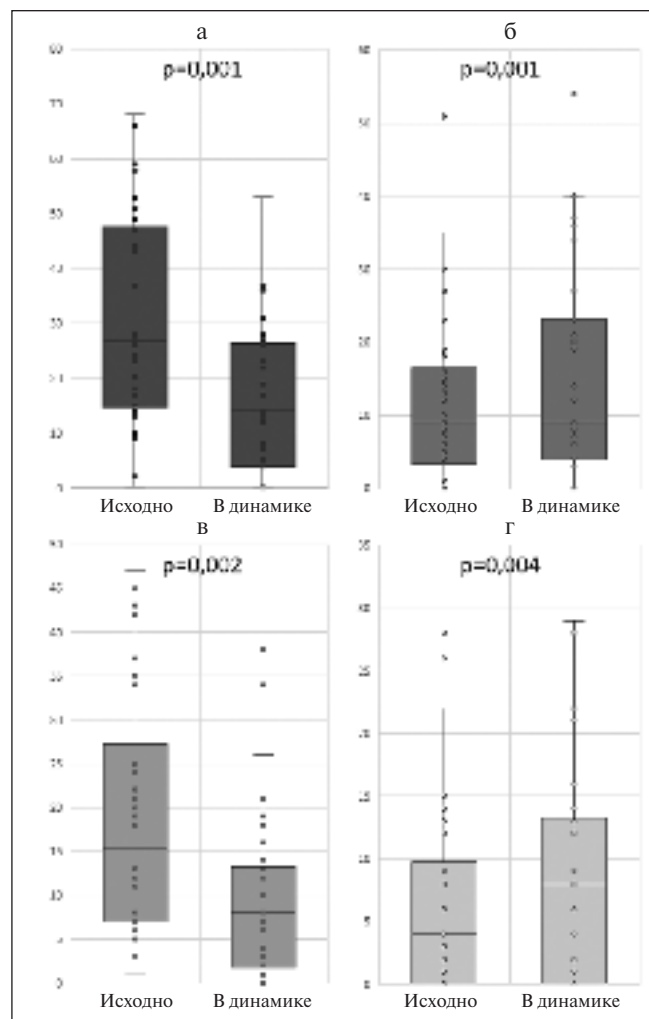
Показатель	Значение
Возраст, годы, М±SD	50,9±15
Женщины/мужчины, n (%)	23 (72)/9 (28)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,5 [6; 64,5]
Клинические проявления, n (%): мышечные внемышечные	32 (100) 19 (59)
Лабораторные данные	
КФК, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]: максимально на момент включения	3597,5 [1146,5; 7260,5] 807 [260,5; 1449]
АНФ >1/160, n (%)	8 (25)
МАСА+, n (%)	22 (69)
МСА+, n (%)	26 (81)
ММТ-8, М±SD	61,2±13,3
Терапия, n (%)	
ГК <i>per os</i> , мг/сут:	27 (84)
до 15	13 (48)
15–30	6 (22)
>30	8 (30)
ВВИГ	11 (34)
РТМ	20 (62,5)
Иммуносупрессанты	12 (37,5)

Примечание. КФК — креатинфосфокиназа; АНФ — антинуклеарный фактор; МАСА — миозит-ассоциированные антитела; МСА — миозит-специфические антитела; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин человеческий; РТМ — ритуксимаб.

данных о вовлечении той или иной системы когда-либо. Для оценки необратимых изменений, включая мышечную, скелетную, легочную и эндокринную системы, использовался индекс повреждения MDI: шкала от 0 до 1, где 1 — наличие признака ≥6 мес.

МРТ мягких тканей бедер и голеней проводилась на аппарате Philips Multiva 1.5 TESLA (Philips, Нидерланды) с использованием T1-, T2- и STIR T2-импульсных последовательностей для оценки отека и жировой перестройки. Применялась полуколичественная шкала для определения степени интенсивности отека и жировой перестройки в сравнении с костной тканью: 0 — нет отека, 1 — минимальная интенсивность, 2 — умеренная и 3 — выраженная. Рассчитывался суммарный счет отека и жировой перестройки для мышц бедер и голеней. Томограммы оценивались независимым врачом-рентгенологом.

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Рассчитывались частота качественных признаков, медиана с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]), при нормальном распределении — средние значения количественных показателей со стандартным отклонением (М±SD). Использовались критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), критерий V Крамера, интерпретированный согласно критериями Rea и Parker, критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.



Динамика общего счета отека бедер (а), голеней (в) и жировой перестройки мышц бедер (б) и голеней (г)

The dynamics of the total oedema score in thighs (a), calves (v) and fatty remodeling of the muscles of thighs (б) and calves (г)

Результаты. У 12 из включенных в исследование пациентов был дерматомиозит (ДМ), у 6 — полимиозит, у 8 — спорадический миозит с включениями (СМВ), у 3 — антисинтетазный синдром, у 3 — некротизирующий миозит.

При динамическом наблюдении обнаружены статистически значимые изменения общего счета МР-признаков отека и жировой перестройки как в бедрах, так и в голени. Медиана общего счета отека бедер уменьшилась с 26,5 [14,8; 47,5] до 14 [4; 26,3] ($p=0,001$), а отек голени — с 15,5 [7; 27,3] до 8 [1,75; 13,3] ($p=0,002$; см. рисунок, а, в). В то же время отмечалось нарастание общего счета жировой перестройки как в бедрах, так и в голени ($p=0,001$ и $p=0,004$ соответственно; см. рисунок, б, г).

У большинства пациентов наблюдалось уменьшение общего счета отека как бедер ($n=23$; 72%), так и голени ($n=20$; 63%). Преобладающим диагнозом у них был ДМ ($n=11$; 91,7%). В то же время у 7 (21,9%) пациентов отмечено увеличение общего счета отека бедер и у 9 (28%) — отека голени. При этом у 4 больных динамика общего счета отека мышц бедер и голени была разнонаправленной.

Увеличение общего счета жировой перестройки в динамике наблюдалось в мышцах как бедер ($n=14$; 43,8%), так и голеней ($n=11$; 34,4%), преимущественно у больных СМВ. У остальных пациентов динамики общего счета жировой перестройки не выявлено.

Изменение клинко-лабораторных параметров в зависимости от динамики МР-изменений

Медиана счета ММТ-8 исходно составляла 68 [52; 70,3], в динамике — 71 [67,3; 74]. При этом у 21 (65,6%) пациента отмечалось увеличение мышечной силы, у 8 (25%) — уменьшение, у 3 (9,4%) счет не менялся. Снижение мышечной силы по данным ММТ-8 умеренно ассоциировалось с нарастанием общего счета отека бедер (ОШ 7; 95% ДИ 1,11–44,1; $p=0,047$), а также относительно сильно — с увеличением общего счета жировой перестройки (ОШ 17; 95% ДИ 1,75–165; $p=0,01$). Увеличение счета ММТ-8 было относительно сильно взаимосвязано с уменьшением выраженности отека бедер (ОШ 16,6; 95% ДИ 2,5–112,4; $p=0,03$).

Исходно медиана уровня КФК составила 807 [284; 1325] Ед/л, в динамике — 260 Ед/л [105; 695]. Снижение уровня КФК было выявлено у 24 (75%) пациентов, увеличение — у 8 (25%). Снижение уровня КФК было относительно сильно взаимосвязано с уменьшением выраженности отека голеней (ОШ 26,6; 95% ДИ 263–269; $p=0,002$) и бедер (ОШ 8,33; 95% ДИ 1,39–49,9; $p=0,023$) и не связано с жировой перестройкой ($p>0,05$). Увеличение уровня КФК также оказалось относительно сильно взаимосвязано с увеличением выраженности отека бедер (ОШ 18,3; 95% ДИ 2,39–140; $p=0,005$) и голеней (ОШ 8,3; 95% ДИ 1,39–50; $p=0,023$).

Взаимосвязь индекса активности и индекса повреждения с динамикой МР-изменений

Структура индексов активности и тяжести ИВМ включает оценку поражения отдельно мышечной системы и ряда внемышечных симптомов. При общей высокой частоте внемышечных проявлений одновременного вовлечения всех систем у одного больного при включении в исследование не наблюдалось. Возможно, в связи с клинической гетерогенностью проявлений и небольшой численностью группы при сопоставлении данных МРТ с индексами активности и тяжести по внемышечным проявлениям не обнаружено каких-либо взаимосвязей (данные не приведены). В настоящей работе представлены результаты оценки активности и тяжести только мышечной системы.

Исходно категория А индекса активности была установлена у 8 (25,2%) пациентов, В — у 11 (34,4%), С — у 13 (40,4%). При повторном обследовании распределение категорий сместилось в сторону снижения активности: у 9 (28%) была категория В, у 20 (62,5%) — С, у 3 (9,5%) — D. Положительная динамика со стороны мышечной системы согласно индексу активности отмечалась у 21 (65,6%) пациента, отрицательная — у 3 (9,4%). Определена относительно сильная связь динамики индекса активности с выраженностью отека бедер (ОШ 16,6; 95% ДИ 2,47–112; $p=0,003$) и сильная связь с выраженностью отека голеней (ОШ 27; 95% ДИ 3,8–192; $p<0,001$).

Были выявлены статистически значимые изменения индекса повреждения в динамике: исходно его медиана составила 0 [0; 1], при повторном обследовании — 1 [0; 3] ($p<0,001$). Увеличение необратимых мышечных изменений

отмечалось у 17 (53%) пациентов. При увеличении индекса повреждения повышалась вероятность нарастания жировой перестройки мышц бедер по данным МРТ в 15,6 раза (95% ДИ 2,53–96,1; $p=0,002$). В то же время связи изменения индекса повреждения с жировой перестройкой мышц голеней, а также с изменениями общего счета отека бедер и голеней не выявлено ($p>0,05$).

Обсуждение. МРТ является важным инструментом диагностики ИВМ, изучается также возможность ее применения для длительного наблюдения за данной группой пациентов [10–13]. Отличить активный миозит от необратимого повреждения мышц (с развитием жировой перестройки) и стероидной миопатии представляется важной задачей для клинициста, поскольку от этого будут зависеть выбор терапевтической тактики и определение прогноза.

Международной группой экспертов по оценке миозита и клиническим исследованиям (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group, IMACS) был разработан набор инструментов для оценки активности заболевания и необратимых повреждений в динамике [6]. Однако часть основных показателей носит в значительной степени субъективный характер, это касается и пациента, и врача. ММТ-8 отражает наличие мышечной слабости, а не ее причину. Кроме того, ряд факторов затрудняет его проведение и интерпретацию: боль, обусловленная наличием артрита, асептического некроза, компрессионного перелома, сопутствующая патология органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, саркопения и т. д. Восприятие своего состояния пациентом может отличаться от его оценки врачом [14]. Результаты лабораторных анализов в ряде случаев могут оставаться в пределах референсных значений при наличии активности процесса. МРТ позволяет визуализировать как мышечное воспаление, так и необратимое повреждение [15, 16].

В настоящее время данной проблеме посвящено не так много работ. Например, S. Barsotti и соавт. [17] дважды проанализировали 51 пациента с ДМ и полимиозитом (медиана длительности наблюдения — 49,9 мес). Мышечный отек по данным МРТ статистически значимо уменьшался одновременно с уровнем КФК, общей оценкой активности заболевания и результатом ММТ-8. Также была рассчитана чувствительность и специфичность МРТ, которая составила 92,3 и 83,3% соответственно. В другом исследовании изучался метод МРТ при динамическом наблюдении 22 пациентов с иммунозависимой некротизирующей миопатией. Было показано, что интенсивность отека выше на ранних стадиях и у нелеченых пациентов, она снижалась при длительном течении заболевания и определена авторами как маркер его активности. Жировая перестройка была связана с более поздним началом лечения и рефрактерностью к терапии и являлась исходом мышечного воспаления [18].

В нашей работе при оценке МР-признаков в динамике и изучении их взаимосвязи с клинко-лабораторными параметрами оказалось, что общий счет отека коррелировал с результатом ММТ-8 и уровнем КФК. Снижение общего счета отека ассоциировалось с увеличением мышечной силы по данным ММТ-8 и снижением уровня КФК, что отражает клиническое улучшение. И наоборот, увеличение общего счета отека ассоциировалось со снижением мышечной силы по данным ММТ-8 и нарастанием уровня КФК, что свидетельствует об обострении заболевания. Нарастание общего счета жировой перестройки было связано со снижением мы-

шечной силы по данным ММТ-8, но не с уровнем КФК. Согласно нашим данным, ММТ-8 не позволяет отличить активность заболевания от необратимого повреждения, а лишь подтверждает факт наличия мышечной слабости и степень ее выраженности на момент исследования. Нами также была показана взаимосвязь общего счета отека с индексом активности и общего счета жировой перестройки с индексом повреждения на фоне иммуносупрессивной терапии.

Известно, что основным МР-признаком ДМ является отек мышц [19, 20]. В нашей группе пациентов с ДМ прослеживалась четкая связь между общим счетом отека, клинико-лабораторными параметрами (результатом ММТ-8 и уровнем КФК) и индексом активности. В то же время характерным ведущим МР-признаком СМВ является жировая перестройка мышц [13, 20]. У больных СМВ нами выявлена связь между общим счетом жировой перестройки, ММТ-8 и индексом повреждения. В группах пациентов с антисинтезным синдромом, полимиозитом, некротизирующим миозитом общий счет отека также коррелировал с результатом ММТ-8, уровнем КФК и индексом активности. Из-за мало-

численности этих групп нам не удалось сделать однозначных выводов относительно жировой перестройки мышц у таких пациентов. Однако предварительные результаты нашей работы в целом совпадают с данными зарубежных коллег.

Заключение. Динамика основных МР-признаков (отека и жировой перестройки мышц) отражает изменения клинических проявлений болезни, что позволяет рассматривать МРТ как надежный инструмент для динамического наблюдения за пациентами. В совокупности с клиническими и лабораторными параметрами МРТ мышц позволяет детально оценить состояние мышечной ткани и получить необходимую информацию для планирования адекватной терапии и оценки прогноза.

Особый интерес для дальнейшего изучения представляют МР-характеристика мышечного поражения и его динамика при различных формах ИВМ. Наше исследование проводилось на небольшой гетерогенной выборке пациентов. Полученные данные указывают на целесообразность расширения исследований для подтверждения имеющихся тенденций на больших когортах больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Conticini E, Dourado E, Bottazzi F, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Feb;42(2):213-224. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/dh5o6c. Epub 2024 Mar 14.
- Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 2;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x.
- Oldroyd AGS, Lilleker JB, Amin T, et al. British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5; 61(5):1760-1768. doi: 10.1093/rheumatology/keac115.
- Антелова ОА, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(1):59-62. [Antelava OA, Nasonov EL. Modern methods of assessment of activity and damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;45(1):59-62. (In Russ.)].
- Guimarrès F, Yildirim R, Isenberg DA. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies: anatomy of a single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Mar;41(2):322-329. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/486yh4. Epub 2023 Mar 1.
- Rider LG, Werth VP, Huber AM, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11(0 11):S118-57. doi: 10.1002/acr.20532.
- Rider LG, Aggarwal R, Machado PM, et al. Update on outcome assessment in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 May;14(5):303-318. doi: 10.1038/nrrheum.2018.33. Epub 2018 Apr 12.
- Goodwin DW. Imaging of skeletal muscle. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 May;37(2):245-251, vi-vii. doi: 10.1016/j.rdc.2011.01.007.
- Maurer B, Walker UA. Role of MRI in diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Nov;17(11):67. doi: 10.1007/s11926-015-0544-x.
- Saygin D, Albayda J. Current approach to muscle imaging in myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2024 Nov 1;36(6):445-452. doi: 10.1097/BOR.0000000000001043. Epub 2024 Aug 22.
- Malartre S, Bachasson D, Mercy G, et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathol*. 2021 May;31(3):e12954. doi: 10.1111/bpa.12954.
- Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Apr;46(5):642-649. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.001. Epub 2016 Nov 5.
- Kubínova K, Mann H, Vrana J, Vencovsky J. How Imaging Can Assist with Diagnosis and Monitoring of Disease in Myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Aug 26;22(10):62. doi: 10.1007/s11926-020-00939-y.
- Keret S, Saygin D, Moghadam-Kia S, et al. Discordance between patient- and physician-reported disease activity in adult idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Dec 1;62(12):3957-3961. doi: 10.1093/rheumatology/kead316.
- Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. *Современная ревматология*. 2019;13(1):95-100. [Khelkovskaya-Sergeeva AN, Ananyeva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):95-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100.
- Антелова ОА, Смирнов АВ, Рапопорт ИЭ и др. Применение магнитно-резонансной томографии для диагностики мышечного повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. *Русский медицинский журнал*. 2007;(8):652. [Antelava OA, Smirnov AV, Rapoport IE, et al. The use of magnetic resonance imaging for the diagnosis of muscle damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(8):652 (In Russ.)].
- Barsotti S, Zampa V, Talarico R, et al.

Thigh magnetic resonance imaging for the evaluation of disease activity in patients with idiopathic inflammatory myopathies followed in a single center. *Muscle Nerve*. 2016 Oct; 54(4):666-72. doi: 10.1002/mus.25099. Epub 2016 Jun 9.

18. Fionda L, Lauletta A, Leonardi L, et al. Muscle MRI in immune-mediated necroti-

zing myopathy (IMNM): implications for clinical management and treatment strategies. *J Neurol*. 2023 Feb;270(2):960-974. doi: 10.1007/s00415-022-11447-7. Epub 2022 Nov 3.

19. Spalkit S, Sinha A, Prakash M, Sandhu MS. Dermatomyositis: Patterns of MRI findings in muscles, fascia and skin of pelvis and thigh.

Eur J Radiol. 2021 Aug;141:109812. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109812.

20. Guimarrès JB, Nico MA, Omond AG, et al. Diagnostic Imaging of Inflammatory Myopathies: New Concepts and a Radiological Approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Feb 14;21(3):8. doi: 10.1007/s11926-019-0807-z.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.12.2024/27.02.2025/01.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование осуществлено за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (государственное задание №1021051402790-6).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted at the expense of the budget for financing scientific topic FUR-2022-003 (state assignment №1021051402790-6).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Коломейчук А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4530-8717>
Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
Хелковская-Серебряева А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4804-3689>
Колтакова А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>
Птичкина Л.В. <https://orcid.org/0009-0005-5940-7870>
Казачков Д.О. <https://orcid.org/0000-0003-3071-578X>

Исследование антифосфолипидных антител иммуноферментным и хемилюминесцентным методами

Решетняк Т.М.^{1,2}, Черкасова М.В.¹, Чельдиева Ф.А.¹, Нурбаева К.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) являются признаком приобретенной тромбофилии и ассоциируются с рецидивирующими тромбозами и акушерской патологией. В классификационных критериях 2006 г. к серологическим маркерам антифосфолипидного синдрома (АФС) относятся волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину (аКЛ) и β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) классов IgG и IgM в средних и высоких концентрациях. Задача стандартизации уровней аФЛ остается нерешенной, что приводит к вариативности результатов.

Цель исследования — оценка сопоставимости результатов определения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- β_2 -ГП1 с помощью иммуноферментного (ИФА) и хемилюминесцентного (ХЛА) анализов.

Материал и методы. Была исследована периферическая кровь у 192 пациентов (147 женщин и 45 мужчин), у 55 (29%) из которых был первичный АФС, у 12 (6%) — вероятный АФС, у 61 (32%) — системная красная волчанка (СКВ) с АФС и у 64 (33%) — СКВ без АФС. У всех участников определяли IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- β_2 -ГП1 методом ИФА. Методом ХЛА исследовали IgG/IgM аКЛ у 192 пациентов и IgG/IgM анти- β_2 -ГП1 у 191.

Результаты и обсуждение. Оценка сопоставимости результатов ИФА и ХЛА показала существенные расхождения по позитивным значениям. Так, в 16% случаев отмечалось расхождение по уровням IgG аКЛ и IgM аКЛ по данным обоих методов ($n=30$ и $n=31$ соответственно), в 18% — по уровню IgG анти- β_2 -ГП1 ($n=34$) и в 15% — по уровню IgM анти- β_2 -ГП1 ($n=28$). В большей степени эти расхождения были связаны с более частым выявлением аФЛ в ХЛА при их отрицательных уровнях в ИФА, что свидетельствует о большей информативности метода ХЛА.

Однако небольшое количество пациентов были позитивны по аФЛ в ИФА, но негативны в ХЛА: 5 — с IgG аКЛ, 4 — с IgM аКЛ, 6 — с IgG анти- β_2 -ГП1 и 2 — с IgM анти- β_2 -ГП1.

Заключение. Показано, что ХЛА является более информативным методом определения IgG аКЛ и IgG анти- β_2 -ГП1, чем ИФА ($p<0,05$).

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела; антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; иммуноферментный анализ; хемилюминесцентный анализ; антитела к β_2 -гликопротеину 1; антитела к кардиолипину.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; treshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Решетняк ТМ, Черкасова МВ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Ли́ла АМ. Исследование антифосфолипидных антител иммуноферментным и хемилюминесцентным методами. Современная ревматология. 2025;19(2):32–38. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-32-38

Assessment of antiphospholipid antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay and chemiluminescent method

Reshetnyak T.M.^{1,2}, Cherkasova MV.¹, Cheldieva F.A.¹, Nurbaeva K.S.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing

Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Antiphospholipid antibodies (aPL) are a sign of acquired thrombophilia and are associated with recurrent thrombosis and obstetric pathology. According 2006 classification criteria, serological markers of antiphospholipid syndrome (APS) include lupus anticoagulant, moderate and high levels of antibodies to cardiolipin (aCL) and β_2 -glycoprotein 1 (anti- β_2 -GP1) IgG and IgM. The task of standardizing aPL values remains unresolved, leading to variability in results.

Objective: to evaluate the comparability of IgG/IgM aCL and IgG/IgM anti- β_2 -GP1 measurement results using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and chemiluminescence (CLU) tests.

Material and methods. Peripheral blood from 192 patients (147 women and 45 men) was analyzed, 55 patients (29%) had primary APS, 12 (6%) had probable APS, 61 (32%) had systemic lupus erythematosus (SLE) and APS, and 64 (33%) had SLE without APS. IgG/IgM aCL and IgG/IgM anti- β_2 -GP1 were determined in all participants by ELISA. By CLU method IgG/IgM aCL were analyzed in 192 patients and IgG/IgM anti- β_2 -GP1 in 191 patients.

Results and discussion. The evaluation of the comparability of the results of ELISA and CLU revealed considerable discrepancies in the positive tests. Thus, in 16% of cases, a discrepancy was found in the levels of IgG aCL and IgM aCL by both methods ($n=30$ and $n=31$, respectively), in 18% in the level of IgG anti- β_2 -GP₁ ($n=34$) and in 15% in the level of IgM anti- β_2 -GP₁ ($n=28$). These discrepancies were to a greater extent associated with a more frequent detection of aPL in CLU when their values were negative in ELISA, indicating the greater information capacity of the CLU method.

However, a small number of patients were positive for aPL in ELISA but negative in CLU: 5 with IgG aCL, 4 with IgM aCL, 6 with IgG anti- β_2 -GP₁, and 2 with IgM anti- β_2 -GP₁.

Conclusion. CLU is shown to be a more informative method for determining IgG aCL and IgG anti- β_2 -GP₁ than ELISA ($p<0.05$).

Keywords: antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; immunosorbent analysis; chemiluminated analysis; antibodies against β_2 -glycoprotein 1; antibodies against cardiolipin.

Contact: Tatyana Magomedaliyeva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Lila AM. Assessment of antiphospholipid antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay and chemiluminescent method. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(2):32–38. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-32-38

Диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС) правомочен при наличии в крови антифосфолипидных антител (аФЛ), ассоциированных с тромбозами и акушерской патологией. Кроме того, эти антитела играют ключевую роль в прогнозировании клинических проявлений АФС [1–4].

Современные классификационные критерии АФС включают только три вида аФЛ: волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП₁) классов IgG и IgM. Для диагностики АФС средние или высокие уровни этих антител должны быть выявлены в двух последовательных измерениях с интервалом не менее 12 нед [5].

Традиционно для определения аФЛ используется иммуноферментный анализ (ИФА), который, несмотря на наличие различных рекомендаций, недостаточно стандартизирован и подвержен межлабораторным вариациям [6]. К тому же

при ИФА могут обнаруживаться антитела, не обладающие патогенными свойствами, что снижает его специфичность [7]. Для улучшения точности диагностики и стандартизации тестирования был разработан хемилюминесцентный анализ (ХЛА). Этот метод характеризуется высокой аналитической чувствительностью и точностью, отсутствием влияния на его результаты интерферирующих веществ [8].

Цель исследования — оценить сопоставимость результатов определения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- β_2 -ГП₁ с помощью ИФА и ХЛА.

Материал и методы. В исследование включено 192 пациента (147 женщин и 45 мужчин), у 55 (29%) из которых диагностирован первичный АФС (ПАФС), у 12 (6%) — вероятный АФС (ВАФС), у 61 (32%) — системная красная волчанка (СКВ) с АФС и у 64 (33%) — СКВ без АФС. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель	ПАФС (n=55)	ВАФС (n=12)	СКВ + АФС (n=61)	СКВ без АФС (n=64)	Всего (n=192)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [32,0; 43,0]	34,0 [29,5; 45,5]	40,0 [33,0; 46,0]	31,5 [24,0; 40,5]	37,0 [29,0; 43,5]
Длительность заболевания, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	8,9 [3,6; 13,0]	0,9 [0,3; 2,1]	12,0 [5,8; 19,0]	4,1 [1,8; 9,3]	7,0 [2,0; 15,0]
Пол: женщины/мужчины, n	32/23	10/2	49/12	56/8	147/45
Тромбоз, в том числе:	47 (90)	1 (8)	51 (86)	14 (22)	113 (60)
венозный	21 (45)	0 (0)	24 (47)	10 (72)	55 (49)
артериальный	16 (34)	0 (0)	15 (29)	2 (14)	33 (29)
артериальный и венозный	10 (21)	1 (100)	12 (24)	2 (14)	25 (22)
Беременность на фоне заболевания, n	20	2	31	16	69
Невынашивание беременности*	19 (95)	1 (50)	26 (84)	7 (44)	53 (77)
IgG аКЛ+	37 (71)	7 (58)	39 (66)	8 (12,5)	91 (49)
IgM аКЛ+	12 (23)	3 (25)	10 (17)	7 (11)	32 (17)
IgG+IgM аКЛ+	8 (15)	1 (8)	7 (12)	6 (9)	22 (12)
IgG анти- β_2 -ГП ₁ +	36 (69)	7 (58)	44 (75)	9 (14)	96 (51)
IgM анти- β_2 -ГП ₁ +	12 (23)	5 (42)	12 (20)	7 (11)	36 (19)
IgG+IgM анти- β_2 -ГП ₁ +	11 (21)	3 (25)	11 (19)	6 (9)	31 (17)

Примечание. Показатели представлены как n (%), если не указано иначе. * — в скобках приведен процент от общего числа, женщин, имевших беременность на фоне заболевания.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Границы степени позитивности при оценке результатов определения аКЛ и анти-β₂-ГП₁ [9]
 Table 2. The limits of the degrees of positivity in the evaluation of the results of determination of aCL and anti-β₂-GP₁ [9]

Результат	аКЛ		анти-β ₂ -ГП ₁	
	IgG аКЛ, GPL	IgM аКЛ, MPL	IgG анти-β ₂ -ГП ₁ , Ед/мл	IgM анти-β ₂ -ГП ₁ , Ед/мл
Высокопозитивный	≥65,0	≥45,0	≥60,0	≥60,0
Среднепозитивный	35,0–65,0	35,0–45,0	30,0–60,0	30,0–60,0
Низкопозитивный	25,0–35,0	24,7–35,0	15,3–30,0	17,0–30,0
Негативный	<25,0	<24,7	<15,3	<17,0

Таблица 3. Формулы для определения метрик диагностической ценности предложенных уровней позитивности исследуемых аФЛ [10, 11]
 Table 3. Formulas for determining the metrics of the diagnostic value of the proposed positivity levels of the analyzed aPLs [10, 11]

Показатель	Формула
Чувствительность	Истинно позитивные/истинно позитивные + ложноотрицательные
Специфичность	Истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложнопозитивные
Точность (общая валидность)	Истинно позитивные + истинно отрицательные/истинно позитивные + истинно отрицательные + ложнопозитивные + ложноотрицательные
Отношение правдоподобия положительного результата	Чувствительность/1 – специфичность
Отношение правдоподобия отрицательного результата	1 – чувствительность/специфичность
Прогностическая ценность положительного результата	Истинно позитивные/истинно позитивные + ложнопозитивные
Прогностическая ценность отрицательного результата	Истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложноотрицательные
Частота ложных срабатываний	1 – специфичность

У всех пациентов исследовали IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти-β₂-ГП₁ методом ИФА на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия). IgG аКЛ измеряли в фосфолипидсвязывающей активности IgG аКЛ на 1 мкг/мл в единицах GPL (IgG phospholipid binding units, GPL Ед/мл), а IgM аКЛ – в фосфолипидсвязывающей активности IgM аКЛ на 1 мкг/мл в MPL (IgM phospholipid binding units, MPL Ед/мл). IgG/IgM анти-β₂-ГП₁ определяли в Ед/мл. Уровни позитивности для IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти-β₂-ГП₁ приведены в табл. 2.

Методом ХЛА было проведено исследование IgG/IgM аКЛ у 192, IgG/IgM анти-β₂-ГП₁ – у 191 пациента с помощью автоматизированного хемилюминесцентного анализатора Bio-Flash (Biokit S.A., Испания) и набора реагентов для определения IgG/IgM анти-β₂-ГП₁ и IgG/IgM аКЛ (AcuStar, Испания). Концентрация антител определялась в хемилюминесцентных единицах (chemiluminescent units, CU). Позитивным, согласно рекомендации фирмы изготовителя, считался уровень ≥20 CU.

В группу контроля включено 100 относительно здоровых лиц (86 женщин и 14 мужчин) без ревматических заболеваний, онкологической патологии, острых и хронических инфекций, сопоставимых по возрасту с пациентами основной группы. Медиана возраста лиц контрольной группы составила 41,0 [30,0; 54,0] год. Как в группе контроля, так и в основной группе преобладали женщины. На основании средних значений группы контроля для определения IgG/IgM/аКЛ, IgG/IgM/анти-β₂-ГП₁ были выделены уровни позитивности

по формулам: среднее арифметическое (М) + 3 или 5 стандартных отклонений (SD): М + 3SD и М + 5SD. Оценка диагностической ценности выделенных уровней позитивности и уровней, предложенных производителями реагентов, проводилась по формулам, представленным в табл. 3.

На основании результатов анализа были приняты следующие положительные уровни: для IgG аКЛ >25,9 CU (М + 5SD), для IgM аКЛ >19,5 CU (М + 3SD), для IgG анти-β₂-ГП₁ >32,0 CU (М + 5SD), для IgM анти-β₂-ГП₁ >6,9 CU (М + 3SD).

Статистический анализ данных был проведен с использованием программного обеспечения Statistica и Epi Info. Применялись методы описательной статистики и непараметрические методы. Статистическая значимость результатов оценивалась с использованием порога вероятности ложноположительных результатов $p < 0,05$. Для описания центральных тенденций количественных признаков с приближенно нормальным распределением применялись среднее

Таблица 4. Интерпретация коэффициента κ Коэна
 Table 4. Interpretation of the κ Cohen coefficient

Значение коэффициента κ Коэна	Степень согласованности
<0,20	Очень слабая
0,21–0,40	Слабая
0,41–0,60	Умеренная
0,61–0,80	Хорошая
0,81–1,00	Очень хорошая

Таблица 5. Сравнение результатов определения аФЛ с помощью ИФА и ХЛА
Table 5. Comparison of the results of determination of aPL using ELISA and CLU

Показатель	ИФА	ХЛА	уровень антител, CU, Me [25-й; 75-й перцентили]	χ^2 ; p	к; p
	n (%)	n (%)			
IgG аКЛ (n=192)					
Низкопозитивные	96 (50)	118 (61)	406,2 [132,8; 981,1]	5,11; 0,02	0,667; 0,0001
Среднепозитивные	96 (50)	74 (39)	244,3 [8,3; 480,4]		
Высокопозитивные	2 (2)	-/-	216,5 [105,0; 352,9]		
	17 (18)		632,6 [369,9; 1714,0]*		
	77 (80)				
IgM аКЛ (n=192)					
Низкопозитивные	33 (17)	56 (29)	51,9 [29,6–142,0]	7,74; 0,005	0,537; 0,0001
Среднепозитивные	159 (83)	136 (71)	38,7 [24,5; 58,2]		
Высокопозитивные	8 (24)	-/-	90,2 [82,5; 97,9]		
	2 (6)		155,0 [100,6; 122,8]**		
	23 (70)				
IgG анти-β_2-ГП1 (n=191)					
Низкопозитивные	100 (52)	122 (64)	1810,5 [492,4; 4694,4]	5,21; 0,02	0,621; 0,0001
Среднепозитивные	91 (48)	69 (36)	529,3 [420,4; 705,9]		
Высокопозитивные	6 (6)	-/-	1557,4 [1022,0; 1976,9]		
	28 (28)		3371,8 [1546,9; 6100,0]#		
	66 (66)				
IgM анти-β_2-ГП1 (n=191)					
Низкопозитивные	37 (19)	61 (32)	35,4 [11,4; 117,6]	7,91; 0,004	0,615; 0,0001
Среднепозитивные	154 (81)	130 (68)	22,2 [13,6; 40,8]		
Высокопозитивные	13 (35)	-/-	77,8 [11,4; 117,6]		
	11 (30)		187,2 [144,5; 258,2]##		
	13 (35)				

Примечание. (+) – положительные; (-) – отрицательные; -/- – число пациентов, разделенных по уровням позитивности по данным ХЛА, соответствует числу пациентов по результатам ИФА. * – $p < 0,0001$ по сравнению со среднепозитивными уровнями в ХЛА; ** – $p = 0,007$ по сравнению с низкопозитивными уровнями в ХЛА; # – $p = 0,009$ по сравнению со среднепозитивными уровнями в ХЛА; ## – $p = 0,009$ по сравнению с низкопозитивными уровнями в ХЛА.

значение (M) и среднее квадратическое отклонение (SD), для признаков с ненормальным распределением – медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Для анализа качественных показателей в двух независимых группах использовался критерий χ^2 , при этом для таблиц сопряженности 2×2 применялась поправка Йейтса, если количество наблюдений в ячейке было менее 5. Если количество наблюдений превышало 5, статистическая обработка данных выполнялась в программе Epi Info. В этих случаях для оценки статистической значимости по χ^2 использовался стандартный тест, а также рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

Измерение степени согласованности результатов определения аФЛ методами ИФА и ХЛА проводилось с помощью коэффициента к Коэна, который вычисляли с применением статистического программного пакета IBM SPSS 26.0. Коэффициент к Коэна интерпретировали согласно данным табл. 4.

Результаты. По данным ИФА 96 (50%) из 192 пациентов были позитивны по IgG аКЛ, а по данным ХЛА таких пациентов было 118 (61%). Как видно из табл. 5, IgG аКЛ в ХЛА выявлялись статистически значимо чаще ($p = 0,02$). Коэффициент к Коэна составил 0,667, что указывает на хорошую согласованность методов. В ИФА 77 (80%) из 96 пациентов имели высокопозитивные уровни IgG аКЛ, 17 (18%) – среднепозитивные, 2 (2%) – низкопозитивные. Медиана высокопозитивных уровней – 120,0 [101,8; 120,0] Ед/мл, среднепозитивных – 49,1 [43,6; 55,0] Ед/мл, низкопозитивных – 28,2 [27,5; 28,9] Ед/мл. В ХЛА медиана высокопозитивных уровней IgG аКЛ составила 632,6 [369,9; 1714,0] CU. Высокопозитивные уровни в ХЛА были значительно выше среднепозитивных ($p < 0,0001$), а средне- и низкопозитивные уровни не различались.

У 31 (16%) из 192 пациентов имелись расхождения в уровнях IgG аКЛ между методами: в 27 (87%) случаях выявлены негативные результаты в ИФА и позитивные в ХЛА (медиана их значений – 41,0 [33,2; 102,5] CU), а в 4 – обратные расхождения.

Позитивны по IgM аКЛ были 33 (17%) пациента по данным ИФА и 56 (29%) по данным ХЛА (см. табл. 5). Выявляемость IgM аКЛ оказалась статистически значимо выше в ХЛА ($p=0,005$). Коэффициент к Коэна составил 0,537. В ИФА 23 (70%) из 33 пациентов имели высокопозитивные уровни, 2 (6%) — среднепозитивные, 8 (24%) — низкопозитивные. Медиана высокопозитивных уровней — 69,9 [53,6; 82,4] Ед/мл, среднепозитивных — 39,2 [36,9; 41,5] Ед/мл, низкопозитивных — 27,5 [25,2; 29,4] Ед/мл. Высокопозитивные уровни в ХЛА, соответствовавшие высокопозитивным значениям в ИФА, были значимо выше по сравнению со значениями низких уровней по данным ХЛА ($p=0,007$; см. табл. 5).

У 31 (16%) пациента наблюдалось расхождение в уровнях IgM аКЛ между методами: у 27 (87%) из них получен негативный результат в ИФА и позитивный в ХЛА (медиана — 31,1 [21,1; 48,3] CU), а у 4 (13%) имелись позитивные значения в ИФА и отрицательные в ХЛА.

Выявлено, что 100 (52%) из 191 пациента были позитивны по IgG анти- β_2 -ГП₁ в ИФА и 122 (64%) — в ХЛА ($p=0,001$; см. табл. 5). Коэффициент к Коэна составил 0,621. В ИФА высокопозитивные уровни обнаружены у 66 (66%) из 100 пациентов, среднепозитивные — у 28 (28%) и низкопозитивные — у 6 (6%). Медиана высокопозитивных уровней — 100,0 [86,6; 100,0] Ед/мл, среднепозитивных — 46,7 [40,6; 53,8] Ед/мл, низкопозитивных — 24,0 [21,1; 24,8] Ед/мл. В ХЛА медианы высоко-, средне- и низкопозитивных уровней составили 3371,8 [1546,9; 6100,0]; 1557,4 [1022,0; 1976,9] и 529,3 [420,4; 705,9] CU соответственно. Высокопозитивные уровни в ХЛА были статистически значимо выше, чем низко- и среднепозитивные ($p<0,0001$).

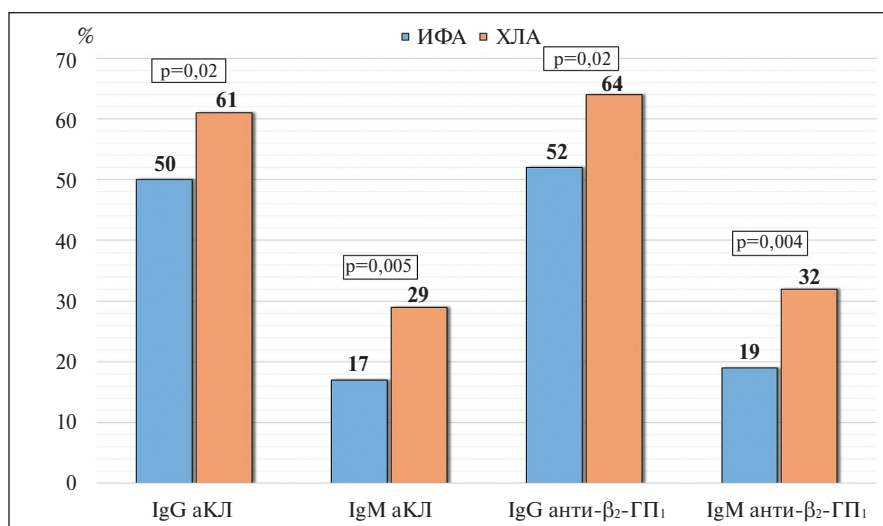
У 34 (18%) из 191 пациента наблюдались расхождения в уровнях IgG анти- β_2 -ГП₁ между методами: у 28 (82%) получены негативные результаты в ИФА и позитивные в ХЛА (медиана — 109,1 [67,5; 313,5] CU), а у 6 (18%) — позитивные в ИФА и негативные в ХЛА.

Позитивные уровни IgM анти- β_2 -ГП₁ были зарегистрированы у 37 (19%) пациентов по данным ИФА и у 61 (32%) — по данным ХЛА ($p=0,004$). Коэффициент к Коэна составил 0,615 (см. табл. 5). В ИФА высокопозитивные уровни выявлены у 13 (35%) из 37 пациентов, среднепозитивные — у 11 (30%), низкопозитивные — у 13 (35%). Медиана высокопозитивных уровней — 90,9 [84,7; 100,0] Ед/мл. В ХЛА высокопозитивные уровни были статистически значимо выше, чем низко- и среднепозитивные ($p<0,0001$ и $p=0,009$).

У 28 (15%) пациентов наблюдались расхождения в уровнях IgM анти- β_2 -ГП₁ между методами: у 26 (93%) пациентов получен негативный результат в ИФА и позитивный в ХЛА (медиана значений — 15,3 [8,6; 31,0] CU), а у 2 (7%) — позитивный в ИФА, но негативный в ХЛА.

На рисунке представлена частота выявления IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- β_2 -ГП₁ методами ХЛА и ИФА.

Обсуждение. Исследование аФЛ является неотъемлемой частью современных классификационных критериев



Частота выявления IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- β_2 -ГП₁ при использовании ХЛА и ИФА
Frequency of detection of IgG/IgM aCL and IgG/IgM anti- β_2 -GP₁ when using ELISA and CLU

АФС [12]. При подозрении на АФС выявление устойчивых циркулирующих аФЛ играет важнейшую роль, так как клинические проявления заболевания распространены в популяции в целом и часто осложняются различными факторами, лежащими в его основе. Тесты, используемые для выявления аФЛ, должны быть одновременно чувствительными и специфичными, чтобы обеспечить точный диагноз. Такая точность имеет жизненно важное значение для пациента, поскольку ошибочный диагноз может существенно повлиять на тактику лечения. Поэтому выбор методов выявления аФЛ и оценка их эффективности должны быть тщательными и соответствовать международным рекомендациям [13–16]. При рассмотрении вопроса об исследовании на аФЛ важно помнить, что оно проводится только в случае высокой вероятности развития АФС [17]. Поскольку тесты на аФЛ используются при различных заболеваниях, часто при отсутствии показаний для их проведения в реальной практике отмечается снижение частоты выявления аФЛ и, как следствие, ухудшение диагностики АФС в целом. Этому аспекту уделено внимание в недавно опубликованных классификационных критериях ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) [12]. Рутинный скрининг аФЛ при отсутствии клинических признаков заболевания, как правило, не рекомендуется, что позволяет предотвратить случайное обнаружение аФЛ. Клинические ситуации, в которых можно с высокой степенью вероятности подозревать АФС, включают, например, более молодых пациентов (в возрасте до 50 лет) с неспровоцированными тромботическими явлениями, тромбозом в атипичных местах или тромботическими осложнениями либо осложнениями беременности, связанными с сопутствующим аутоиммунным заболеванием [12, 14]. Рекомендуется проводить все тесты на аФЛ одновременно и интерпретировать результаты с учетом клинических проявлений и всех лабораторных маркеров, поскольку аФЛ представляют собой разнообразный набор аутоантител с перекрывающимися, но различными признаками.

Плохая корреляция между результатами определения аФЛ с помощью ИФА и не ИФА — серьезная проблема [17].

Для улучшения диагностики АФС необходимы новые методы, одним из которых является ХЛА [18–20]. По данным литературы, определение аФЛ методом ХЛА по надежности не уступает ИФА, а по другим параметрам превосходит его [18, 21–23]. Так, А. Сароззи и соавт. [24] установили, что у 30,13% пациентов, отрицательных по ВА и анти-β₂-ГП₁, но положительных по аКЛ по данным ИФА, уровень анти-β₂-ГП₁ был позитивным в ХЛА. Кроме того, у 20% пациентов, положительных по ВА, но устойчиво отрицательных по аКЛ и анти-β₂-ГП₁ по данным ИФА, получены позитивные результаты в ХЛА. В нашей работе позитивные уровни IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти-β₂-ГП₁ статистически значимо чаще встречались при использовании ХЛА ($p < 0,05$).

Оценка сопоставимости результатов ИФА и ХЛА показала существенные расхождения по позитивным значениям. Так, в 16% случаев отмечалось расхождение по уровням IgG аКЛ и IgM аКЛ по данным обоих методов ($n=30$ и $n=31$ соответственно), в 18% — по уровню IgG анти-β₂-ГП₁ ($n=34$) и в

15% — по уровню IgM анти-β₂-ГП₁ ($n=28$). В большей степени эти расхождения были связаны с более частым выявлением аФЛ в ХЛА при их отрицательных уровнях в ИФА, что свидетельствует о преимуществах ХЛА.

Однако небольшое число пациентов были позитивны по аФЛ в ИФА, но негативны в ХЛА: 5 — с IgG аКЛ, 4 — с IgM аКЛ, 6 — с IgG анти-β₂-ГП₁ и 2 — с IgM анти-β₂-ГП₁. Возможно, позитивность по аФЛ по данным ИФА обусловлена наличием низкоаффинных аФЛ, не обладающих патогенным потенциалом. Известно, что для проявления патогенных свойств аФЛ необходим аКЛ-кофактор, который в большинстве случаев идентифицируется как β₂-гликопротеин 1 (β₂-ГП₁) [25]. Непатогенные аФЛ циркулируют в крови и не связывают β₂-ГП₁ и/или другие кофакторы [23].

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ХЛА является более информативным методом определения аКЛ и анти-β₂-ГП₁, чем ИФА ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arachchilage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2017 Jul;178(2):181–195. doi: 10.1111/bjh.14632.
2. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400–1412. doi: 10.1002/art.40930.
3. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE-APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS"). *Autoimmun Rev*. 2006 Dec;6(2):76–80. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.008.
4. Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Koike T. Antiprotease antibodies — are they worth assaying? *Thromb Res*. 2004;114(5–6):533–8. doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.024.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
6. Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, et al. Antiprotease antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost*. 2005 Feb;93(2):289–97. doi: 10.1160/TH04-06-0382.
7. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, et al. Factor VII/VIIa: a new antigen in the anti-phospholipid antibody syndrome. *Br J Haematol*. 2003 Feb;120(4):618–26. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04161.x.
8. De Moerloose P, Reber G, Musial J, Arnout J. Analytical and clinical performance of a new, automated assay panel for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010 Jul;8(7):1540–6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03857.x.
9. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ и др. Антитела к β₂-гликопротеину 1 и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. Клиническая медицина. 2003;(9):25–31. [Alexandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, et al. Antibodies to 2-glycoprotein 1 and antibodies to cardiolipin in antiphospholipid syndrome: sensitivity and specificity analysis. *Klinicheskaya meditsina*. 2003;(9):25–31. (In Russ.)].
10. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA package of applied programs. Moscow: MediaSfera; 2002].
11. <https://telemedai.ru/biblioteka-dokumentov/klinicheskie-ispytaniya-programmnogo-obespecheniya-na-osnove-intellektualnyh-tehnologij-luchevaya-diagnostika>
12. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Oct;75(10):1687–1702. doi: 10.1002/art.42624.
13. Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost*. 2024 Nov 5:S1538-7836(24)00638-X. doi: 10.1016/j.jtha.2024.10.022.
14. Atsumi T, Chighizola CB, Fujieda Y, et al. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Lupus*. 2023 Dec;32(14):1625–1636. doi: 10.1177/09612033231211820.
15. Forastiero R, Papalardo E, Watkins M, et al. Evaluation of different immunoassays for the detection of antiphospholipid antibodies: report of a wet workshop during the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Clin Chim Acta*. 2014 Jan 20;428:99–105. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.009.
16. Reber G, Boehlen F, de Moerloose P. Technical aspects in laboratory testing for antiphospholipid antibodies: is standardization an impossible dream? *Semin Thromb Hemost*. 2008 Jun;34(4):340–6. doi: 10.1055/s-0028-1085476.
17. Sciascia S, Montaruli B, Infantino M. Antiphospholipid antibody testing. *Med Clin (Barc)*. 2024 Aug;163 Suppl 1:S4–S9. doi: 10.1016/j.medcli.2024.06.002.
18. Van Hoecke F, Persijn L, Decavele AS, Devreese K. Performance of two new, automated chemiluminescence assay panels for anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol*. 2012 Dec;34(6):630–40. doi: 10.1111/j.1751-553X.2012.01448.x.
19. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):2828–2839. doi: 10.1111/jth.15047.
20. Ткаченко ОЮ, Лапин СВ, Лазарева НМ и др. Сравнительный анализ информативности тест-систем разных производителей для определения антифосфолипидных антител для диагностики антифосфолипидного синдрома. Клиническая лаборатор-

- ная диагностика. 2017;62(1):40-4.
[Tkachenko OYu., Lapin SV, Lazareva NM, et al. Comparative analysis of the informativeness of test systems from different manufacturers to determine antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017;62(1):40-4. (in Russ.)].
21. Zhang S, Wu Z, Li P, et al. Evaluation of the Clinical Performance of a Novel Chemiluminescent Immunoassay for Detection of Anticardiolipin and Anti-Beta2-Glycoprotein 1 Antibodies in the Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(46):e2059. doi: 10.1097/MD.
- 0000000000002059.
22. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2020 Oct 15;11:584241. doi: 10.3389/fimmu.2020.584241.
23. Oku K, Amengual O, Kato M, et al. Significance of fully automated tests for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2016 Oct;146:1-6. doi: 10.1016/j.thromres.2016.08.018.
24. Capozzi A, Lococo E, Grasso M, et al. Detection of antiphospholipid antibodies by automated chemiluminescence assay. *J Immunol Methods*. 2012 May 31;379(1-2):48-52. doi: 10.1016/j.jim.2012.02.020.
25. Волкова МВ, Кундер ЕВ, Генералов ИИ, Роггенбук Д. Антифосфолипидные антитела: современные представления о патогенетическом действии и лабораторной диагностике. Вестник Витебского государственного медицинского университета 2015;(14-3):6-15.
[Volkova MV, Kunder EV, Generalov A., Roggenbuk D. Antiphospholipid antibodies: modern ideas about pathogenetic action and laboratory diagnosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2015;(14-3):6-15. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.01.2025/03.03.2025/05.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы РК 125020501434-1

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of the fundamental scientific topic PK 125020501434-1.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

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

Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики

Шестерня П.А.¹, Загребнева А.И.², Антипова О.В.³, Арбузова Ю.В.⁴,
Банникова И.Г.⁵, Белозерцева Л.В.⁶, Богданова Е.А.⁷, Быкова С.А.^{1,8},
Василенко Е.А.⁹, Виноградова И.Б.¹⁰, Давидьян С.Ю.¹¹, Епифанова О.Е.¹²,
Земерова Е.В.¹³, Злобин М.В.¹⁴, Иванова Л.В.¹⁵, Ильина Н.А.¹⁶, Илюшина Л.В.¹⁷,
Ключникова Е.П.^{1,8}, Макевнина А.В.¹⁸, Мясоутова Э.Р.¹⁹, Наконечная Е.Э.²⁰,
Павлова А.Б.²¹, Плаксина Т.В.¹⁴, Рыбин А.В.²², Сальникова Т.С.²³,
Солодовникова Л.В.²⁴, Федорова А.В.²⁵, Черенцова И.А.²⁶, Яковлева Е.В.²⁷,
Якупова С.П.²⁸, Алексеев Е.Н.²⁹, Лиля А.М.^{30,31}

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ГБУ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск; ⁴БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; ⁵БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут; ⁶ГБУЗ «Забайкальская краевая клиническая больница», Чита; ⁷ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ⁸КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск; ⁹ГБУЗ Ленинградской области «Гатчинская клиническая межрайонная больница», Гатчина; ¹⁰ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ¹¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹²ООО Медицинский центр «РевмаМед», Сыктывкар; ¹³БУ Ханты-Мансийского АО — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; ¹⁴ГБУЗ Новгородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», Нижний Новгород; ¹⁵БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ¹⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск; ¹⁷ГУ Республики Коми «Клинический кардиологический диспансер», Сыктывкар; ¹⁸ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань; ²⁰БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск; ²¹ЧУЗ «КБ «РЖД — Медицина» г. Улан-Удэ», Улан-Удэ; ²²ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново; ²³ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула; ²⁴ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», Саранск; ²⁵НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск; ²⁶КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск; ²⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ²⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²⁹АО «Р-Фарм», Москва; ³⁰ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²Россия, 123182, Москва, Пехотная ул., 3; ³Россия, 664046, Иркутск, Байкальская ул., 118; ⁴Россия, 644012, Омск, Березовая ул., 3; ⁵Россия, 628408, Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 3; ⁶Россия, 672038, Чита, ул. Коханского, 7; ⁷Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁸Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; ⁹Россия, 188300, Ленинградская область, Гатчина, Рошинская ул., 15А, корп. 1; ¹⁰Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ¹¹Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

¹²Россия, 167031, Сыктывкар, ул. Клары Цеткин, 50; ¹³Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ¹⁴Россия, 603093, Нижний Новгород ул. Родионова, 190; ¹⁵Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; ¹⁶Россия, 630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 9; ¹⁷167981, Россия, Сыктывкар, ул. Маркова, 1; ¹⁸Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ¹⁹Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138; ²⁰Россия, 644044, Омск, ул. Лермонтова, 41; ²¹Россия, 670002, Улан-Удэ, Комсомольская ул., 1Б; ²²Россия, 153000, Иваново, ул. Любимова, 1; ²³Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1А; ²⁴Россия, Саранск, 430013, ул. Победы, 14/5, корп. 1; ²⁵Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; ²⁶Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9Б; ²⁷Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ²⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²⁹Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111 корп. 2; ³⁰Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения олокизумаба (ОКЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в условиях реальной клинической практики

Материал и методы. Наблюдательное исследование проходило в 73 центрах Российской Федерации в период с 1.12.2022 г. по 31.01.2025 г. и основывалось на ретроспективном анализе данных реальной клинической практики. Сбор и аналитическая обработка информации о пациентах проводились исходно, после 1, 6 и 12 мес лечения.

Результаты и обсуждение. Включено 1576 пациентов (81,7% женщин) с РА, медиана возраста — 55,0 [44,0; 63,0] лет, длительности РА — 100,0 [50,0; 156,0] мес. После 6 и 12 мес терапии ОКЗ цели терапии (ремиссии/низкой активности) удалось достичь у 63,3 и 79,8% пациентов по DAS28-СРБ, у 55,4 и 75,5% пациентов по CDAI соответственно. Пол, возраст, серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, а также использование базисных противовоспалительных препаратов не оказывали статистически значимого влияния на достижение цели терапии. За время наблюдения значительная часть пациентов смогла прекратить прием глюкокортикоидов: исходно их принимали 51,1% пациентов, через 6 мес — 27,6%, через 12 мес — 17,0%. В течение наблюдения лечение прервано у 148 (9,5%) пациентов: у 50 (3,2%) — в связи с недостаточной эффективностью, у 63 (4,0%) — из-за нежелательных явлений, у 35 (2,2%) — по иным причинам.

Заключение. Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 ОКЗ у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики демонстрирует высокую эффективность и хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; олокизумаб; ингибитор интерлейкина 6; реальная клиническая практика.

Контакты: Павел Анатольевич Шестерня; shesternya75@mail.ru

Для ссылки: Шестерня ПА, Загребнева АИ, Антипова ОВ, Арбузова ЮВ, Банникова ИГ, Белозерцева ЛВ, Богданова ЕА, Быкова СА, Василенко ЕА, Виноградова ИБ, Давидьян СЮ, Епифанова ОЕ, Земерова ЕВ, Злобин МВ, Иванова ЛВ, Ильина НА, Илюшина ЛВ, Ключникова ЕП, Макевнина АВ, Мясоутова ЭР, Наконечная ЕЭ, Павлова АВ, Плаксина ТВ, Рыбин АВ, Сальникова ТС, Солодовникова ЛВ, Федорова АВ, Черенцова ИА, Яковлева ЕВ, Якупова СП, Алексеев ЕН, Лила АМ. Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики. Современная ревматология. 2025;19(2):39–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-39-49

Use of olokizumab, a direct interleukin 6 inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: real-world evidence

Shesternya P.A.¹, Zagrebneva A.I.², Antipova O.V.³, Arbuzova Yu.V.⁴, Bannikova I.G.⁵, Belozertseva L.V.⁶, Bogdanova E.A.⁷, Bykova S.A.^{1,8}, Vasilenko E.A.⁹, Vinogradova I.B.¹⁰, Davidyan S.Yu.¹¹, Epifanova O.E.¹², Zemerova E.V.¹³, Zlobin M.V.¹⁴, Ivanova L.V.¹⁵, Ilyina N.A.¹⁶, Ilyushina L.V.¹⁷, Klyuchnikova E.P.^{1,8}, Makevnina A.V.¹⁸, Myasoutova E.R.¹⁹, Nakonechnaya E.E.²⁰, Pavlova A.B.²¹, Plaksina T.V.¹⁴, Rybin A.V.²², Salnikova T.S.²³, Solodovnikova L.V.²⁴, Fedorova A.V.²⁵, Cherencova I.A.²⁶, Jakovleva E.V.²⁷, Yakupova S.P.²⁸, Alekseev E.N.²⁹, Lila A.M.^{30,31}

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk;

²City Clinical Hospital No.52 of Healthcare Department of Moscow, Moscow; ³Irkutsk City Clinical Hospital №1,

Irkutsk; ⁴Regional Clinical Hospital, Omsk; ⁵Surgut District Clinical Hospital, Surgut; ⁶Zabaykalsky Regional

Clinical Hospital, Chita; ⁷Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; ⁸Regional Clinical Hospital,

Krasnoyarsk; ⁹Gatchina Interregional Clinical Hospital, Gatchina; ¹⁰Ulyanovsk Regional Clinical Hospital,

Ulyanovsk; ¹¹National Medical Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow;

¹²Medical Center “RevmaMed”, Syktyvkar; ¹³Budget institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug Ugra

“District Clinical Hospital”, Khanty-Mansiysk; ¹⁴N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; ¹⁵Republican Clinical Diagnostic Center of Ministry of Health of the Republic of Udmurtia, Izhevsk; ¹⁶Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk; ¹⁷Clinical Cardiological Dispensary, Syktyvkar; ¹⁸Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow; ¹⁹Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan; ²⁰Clinical Cardiological Dispensary, Omsk; ²¹“RZhD-Medicine”, Ulan-Ude; ²²Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo; ²³Tula Regional Clinical Hospital, Tula; ²⁴Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk; ²⁵Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²⁶Regional Clinical Hospital named after S.I. Sergeev, Khabarovsk; ²⁷Research Institute — Regional Clinical Hospital №1 named after Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar; ²⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²⁹R-Pharm, Moscow; ³⁰V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ²3, Pehotnaya Street, Moscow 123182, Russia; ³118, Baikalskaya Street, Irkutsk 664046, Russia; ⁴3, Berezhovaya Street, Omsk 644012, Russia; ⁵24, Energetikov Street, Build. 3, Surgut 628408, Russia; ⁶7, Kokhansky Street, Chita 672038, Russia; ⁷70, Vorovsky Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ⁸3A, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁹15A, Roshinskaya Street, Build. 1, Gatchina 188300, Russia; ¹⁰7, III Internatsionala Street, Ulyanovsk 432017, Russia; ¹¹70, Nizhnaya Pervomaiskaya Street, Moscow 105203, Russia; ¹²50, Klary Zetkin Street, Syktyvkar 167031, Russia; ¹³40, Kalinin Street, Khanty-Mansiysk 628012, Russia; ¹⁴190, Rodionova Street, Nizhny Novgorod 603093, Russia; ¹⁵87Б, Lenina Street, Izhevsk 426009, Russia; ¹⁶6, Zaleskogo Street, Build. 9, Novosibirsk 630047, Russia; ¹⁷1, Markova Street, Syktyvkar 167981, Russia; ¹⁸61/2, Shepkina Street, Moscow 129110, Russia; ¹⁹138, Orenburgskiy Trakt, Kazan 420064, Russia; ²⁰41, Lermontov Street, Omsk 644044, Russia; ²¹1Б, Komsomolskaya Street, Ulan-Ude 670002, Russia; ²²1, Lyubimova Street, Ivanovo 153000, Russia; ²³1А, Yablochkova Street, Tula 300053, Russia; ²⁴14/5, Pobedy Street, Build. 1, Saransk 430013, Russia; ²⁵2, Timakov Street, Novosibirsk 630060, Russia; ²⁶9Б, Krasnodarskaya Street, Khabarovsk 680009, Russia; ²⁷167, 1st May Street, Krasnodar 350086, Russia; ²⁸49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ²⁹111, Leninsky Prospect, Build. 2, Moscow 119421, Russia; ³⁰34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³¹2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: To study the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real-life clinical practice.

Material and methods. The observational program was conducted in 73 centers across Russia from Dec 1, 2022 to Jan 31, 2025. It was based on a retrospective analysis of real clinical practice data. Information on patients was collected and analyzed at baseline and after 1, 6, and 12 months of treatment.

Results and discussion. A total of 1,576 patients (81.7% women) with RA, aged 55.0 [44.0; 63.0] years and with RA duration of 100.0 [50.0; 156.0] months, were included in the program. After 6 and 12 months of OKZ therapy, the treatment target (remission/low activity) was achieved in 63.3% and 79.8% of patients by DAS28-CRP, and in 55.4% and 75.5% by CDAI respectively. Gender, age, seropositivity, and use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs did not significantly affect the achievement of the treatment goal. During the observation period, a significant proportion of patients were able to discontinue glucocorticoids (GCs): 51.1% of patients received GCs initially, after 6 months, 27.6% of patients still received GCs, and after 12 months, 17.0%. During the observation, OKZ treatment was discontinued in 148 (9.5%) patients: in 50 (3.2%) patients due to insufficient efficacy, in 63 (4.0%) patients due to adverse events, and in 35 (2.2%) patients due to other reasons.

Conclusion. IL-6 inhibition with OKZ is both effective and safe for achieving RA therapy goals in real-world clinical settings.

Keywords: rheumatoid arthritis; olokizumab; IL-6 inhibitor; real world evidence.

Contact: Pavel Anatolyevich Shesternya; shesternya75@mail.ru

For reference: Shesternya PA, Zagrebneva AI, Antipova OV, Arbusova YuV, Bannikova IG, Belozertseva LV, Bogdanova EA, Bykova SA, Vasilenko EA, Vinogradova IB, Davidyan SYu, Epifanova OE, Zemerova EV, Zlobin MV, Ivanova LV, Ilyina NA, Ilyushina LV, Klyuchnikova EP, Makevnina AV, Myasoutova ER, Nakonechnaya EE, Pavlova AB, Plaksina TV, Rybin AV, Salnikova TS, Solodovnikova LV, Fedorova AV, Cherenkova IA, Jakovleva EV, Yakupova SP, Alekseev EN, Lila AM. Use of olokizumab, a direct interleukin 6 inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: real-world evidence. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):39–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-39-49

В настоящее время сформировалось понимание центральной роли интерлейкина (ИЛ) 6 как важнейшего цитокина в поддержании аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите (РА) [1, 2], поэтому ИЛ6 рассматривается как одна из основных мишеней терапии РА [3].

Подавление эффектов ИЛ6 может быть достигнуто двумя способами — за счет нейтрализации клеточных и растворимых рецепторов ИЛ6 (ИЛ6Р) и прямой блокады самого цитокина [1, 3–5]. В 2020 г. в Российской Федерации впервые в мире был зарегистрирован прямой ингибитор ИЛ6 (иИЛ6) для

лечения РА — олокизумаб (ОКЗ). Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое соединяется с сайтом III лиганда ИЛ6 и препятствует формированию сигнального комплекса на клеточной мембране. Это, в свою очередь, приводит к блокированию эффектов ИЛ6 при его гиперпродукции и подавлению воспаления [5, 6]. В 2021 г. ОКЗ был включен в клинические рекомендации по лечению РА [1] и перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. В период пандемии COVID-19 для ОКЗ зарегистрировано второе показание — синдром высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции среднетяжелого и тяжелого течения, и препарат вошел в клинические рекомендации по лечению COVID-19 [6]. Препарат включен в стандарт оказания медицинской помощи взрослым при РА [7].

Два механизма блокады ИЛ6 имеют ряд особенностей. Так, при использовании ингибиторов ИЛ6Р (иИЛ6Р) происходит увеличение содержания свободного активного ИЛ6 в крови. Это связано с нарушением утилизации ИЛ6, которое в нормальных условиях идет через растворимые ИЛ6Р. Клиническое значение данного эффекта еще недостаточно ясно и нуждается в дальнейшем изучении [8]. Прямая блокада приводит к снижению уровня свободного активного ИЛ6 при росте общей концентрации ИЛ6 за счет связанного с ОКЗ неактивного цитокина [9, 10]. Комплекс ОКЗ + ИЛ6 биологически неактивен и по фармакокинетике близок к ОКЗ, период его полувыведения — около 31 дня [9].

По мере накопления новых данных о блокаде ИЛ6 и появления новых продуктов в этой группе клинические рекомендации по лечению РА претерпели существенные изменения в разделах, посвященных генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), в частности иИЛ6. В рамках клинических рекомендаций применение ОКЗ рассматривается даже несколько шире, чем в инструкции к препарату: регламентированы возможность использования монотерапии ОКЗ при непереносимости базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), внутригрупповое переключение при неэффективности ГИБП [1].

Что уже было известно об ОКЗ?

- ОКЗ зарегистрирован для терапии РА умеренной и выраженной активности в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов, не получавших ранее ГИБП и переключенных с ингибиторов фактора некроза α (иФНО α).
- ОКЗ вводится подкожно каждые 4 нед, при активности DAS28 $\geq 6,9$ он может использоваться каждые 2 нед.
- При терапии ОКЗ показано сохранение его эффективности и безопасности как минимум до 2 лет.

Что добавило наше наблюдение?

- В условиях реальной клинической практики эффективность ОКЗ не зависела от возраста, пола, серопозитивности, сопутствующей базисной терапии и предшествующей терапии ГИБП.
- Применение ОКЗ позволило снизить долю пациентов, принимающих глюкокортикоиды (ГК), с 51,1 до 28% к 6-му месяцу и до 17% к 12-му месяцу терапии.
- При лечении ОКЗ 1576 пациентов на протяжении 12 мес

не зарегистрировано неизвестных ранее неблагоприятных явлений.

Опыт использования прямого иИЛ6 ОКЗ составляет 5 лет. Данные прямого ингибирования ИЛ6 в реальной клинической практике могут во многом дополнить результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) [11–13].

В ряде работ, опубликованных в последние годы, было показано, что переключение с одного иИЛ6Р на другой может быть достаточно эффективным и открывает новые терапевтические возможности [14–16]. В 2023 г. опубликованы результаты наблюдения 110 пациентов, переключенных по немедицинским причинам с иИЛ6Р на прямой иИЛ6 ОКЗ, была продемонстрирована способность ОКЗ эффективно поддерживать ремиссию/низкую активность РА, достигнутую на фоне терапии иИЛ6Р [17, 18]. С учетом относительно не продолжительного периода использования прямого иИЛ6 в лечении РА и малочисленности опубликованных данных о его применении в реальной практике такая информация представляет несомненный интерес.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения ОКЗ¹ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Многоцентровая неинтервенционная ретроспективная наблюдательная программа, посвященная оценке результатов применения ОКЗ (Артлегия), включала данные 1576 пациентов с РА, которым в условиях реальной клинической практики 73 центров Российской Федерации этот препарат был назначен в период с 01.12 2022 г. по 30.11 2023 г.

Были включены пациенты старше 18 лет с диагнозом РА, у которых выявлена неэффективность/непереносимость предшествующей терапии БПВП, ГИБП или таргетными синтетическими БПВП (тсБПВП). Также в программу включали пациентов, переключенных на ОКЗ по немедицинским причинам (как правило, связанным с доступностью ГИБП/тсБПВП).

Все анализируемые результаты получены в условиях рутинной клинической практики, никаких дополнительных диагностических и лечебных процедур не проводилось. Данные фиксировались в момент переключения на ОКЗ (исходный визит), после 1, 6 и 12 мес лечения этим препаратом.

Регистрировались пол, возраст, анамнез основного заболевания: длительность, предшествующая терапия и причины назначения нового препарата; данные о сопутствующих заболеваниях с определением индекса коморбидности ревматических заболеваний (Rheumatic Disease Comorbidity Index, RDCI) [19]; продолжительность применения и режим дозирования ОКЗ; динамика индексов активности РА (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ, DAS28-СРБ и Clinical Disease Activity Index, CDAI). Все нежелательные явления (НЯ) зафиксированы по стандартной процедуре, взаимосвязь НЯ с терапией ОКЗ определялась по шкале Наранжо.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом (Me

¹Артлегия («Р-Фарм»).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Всего	Не получали ранее ГИБП/тсБПВП	Переключены с ГИБП/тсБПВП	p
Число пациентов, n	1576	1076	500	—
Женщины, n (%)	1287 (81,7)	868 (80,7)	419 (83,8)	0,135
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	55,0 [44,0; 63,0]	54,0 [44,0; 63,0]	56,0 [44,0; 64,0]	0,587
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	100,0 [50,0; 156,0]	96,0 [48,0; 144,0]	120,0 [72,0; 180,0]	<0,001
РФ+, n (%)	1351 (85,7)	928 (86,2)	423 (84,6)	0,385
АЦЦП+, n (%)	1305 (82,8)	894 (83,1)	411 (82,2)	0,665
	Активность РА по DAS28-СРБ, n (%)			
Низкая или ремиссия	52 (3,3)	11 (1,0)	41 (8,2)	<0,001
Умеренная	590 (37,4)	361 (33,6)	229 (45,8)	
Высокая	934 (59,3)	704 (65,4)	230 (46,0)	
	RDCI, n (%)			
0	685 (43,5)	484 (45,0)	201 (40,2)	<0,001
1	568 (36,0)	402 (37,4)	166 (33,2)	
≥2	323 (20,5)	190 (17,6)	133 (26,6)	
	Базисная терапия, n (%)			
МТ	959 (60,8)	682 (63,4)	277 (55,4)	<0,001
ЛЕФ	336 (21,3)	230 (21,4)	106 (21,2)	
ССЗ	90 (5,7)	67 (6,2)	23 (4,6)	
ГКХ	38 (2,4)	23 (2,1)	15 (3,0)	
АЗА	1 (0,06)	1 (0,09)	0 (0,0)	
Принимали второй БПВП	14 (0,9)	14 (1,3)	0 (0,0)	
Не принимали БПВП	152 (9,6)	73 (6,8)	79 (15,8)	
ГК, n (%)	806 (51,1)	583 (54,2)	223 (44,6)	<0,001

Примечание. ЛЕФ — луфлуномид; ССЗ — сульфасалазин; ГКХ — гидроксихлорохин; АЗА — азатиоприн.

[25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD), бинарные переменные — в виде абсолютной и относительной частот. Для определения статистической значимости различий переменных использовался t-критерий. Критерий χ^2 применяли для сравнения долей пациентов с разной активностью РА в разных подгруппах. Связь между переменными определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные данные. В наблюдаемой группе преобладали женщины (n=1287, 81,7%). Медиана возраста пациентов составила 55,0 [44,0; 63,0] лет, длительности заболевания — 100,0 [50,0; 156,0] мес. Подавляющее большинство пациентов были позитивны по ревматоидному фактору (РФ; n=1351, 85,7%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; n=1305, 82,8%).

У 1154 (73,2%) больных отмечались коморбидные заболевания. По меньшей мере 1 сопутствующее заболевание имели 675 (42,8%) пациентов, ≥2 — 479 (30,4%). У 593 (37,6%) больных диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, у 22 (1,4%) — цереброваскулярные заболевания, у 71 (4,5%) — патология легких, в том числе интерстициальное заболевание легких, у 105 (6,7%) — сахарный диабет (обоих типов), у 237 (15,0%) — поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

и печени, у 270 (17,1%) — остеоартрит, у 239 (15,2%) — остеопороз, у 46 (2,9%) — заболевания щитовидной железы, у 62 (4,0%) — заболевания почек, у 57 (3,6%) — анемия, у 17 (1,1%) — депрессия, у 22 (1,4%) — онкологическая патология в анамнезе, у 10 (0,6%) — другие сопутствующие аутоиммунные заболевания. RDCI=0 имелся у 685 (43,5%) пациентов, RDCI=1 — у 568 (36,0%) и RDCI ≥2 — у 323 (20,5%).

Принимали МТ 959 (60,8%) пациентов, не получали БПВП 152 (9,6%), использовали ГК 806 (51,1%). У 1076 (68,3%) пациентов не было предшествующего опыта применения ГИБП/тсБПВП и у 500 (31,7%) такой опыт имелся. Детальная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Кратность назначения подкожных инъекций раствора (160 мг/мл) ОКЗ определялась ревматологом: 1319 (83,7%) пациентов получали препарат по 64 мг каждые 4 нед, 257 (16,3%) — каждые 2 нед.

ОКЗ назначался в составе комбинированной терапии 1390 (88,92%) больным, в режиме монотерапии — 186 (11,48%). Через 6 мес режим монотерапии сохранился у 112 (59,7%) пациентов (у 11 — отмена из-за НЯ, у 8 — из-за недостаточной эффективности, у 55 был добавлен БПВП), а через 12 мес — у 97 (52,1%) пациентов (у 9 был добавлен БПВП, у 5 — отмена в связи с НЯ, с 1 больным потерян контакт). Вероятность сохранения монотерапии ОКЗ в течение первых 6 мес лечения имела статистически значимую слабую от-

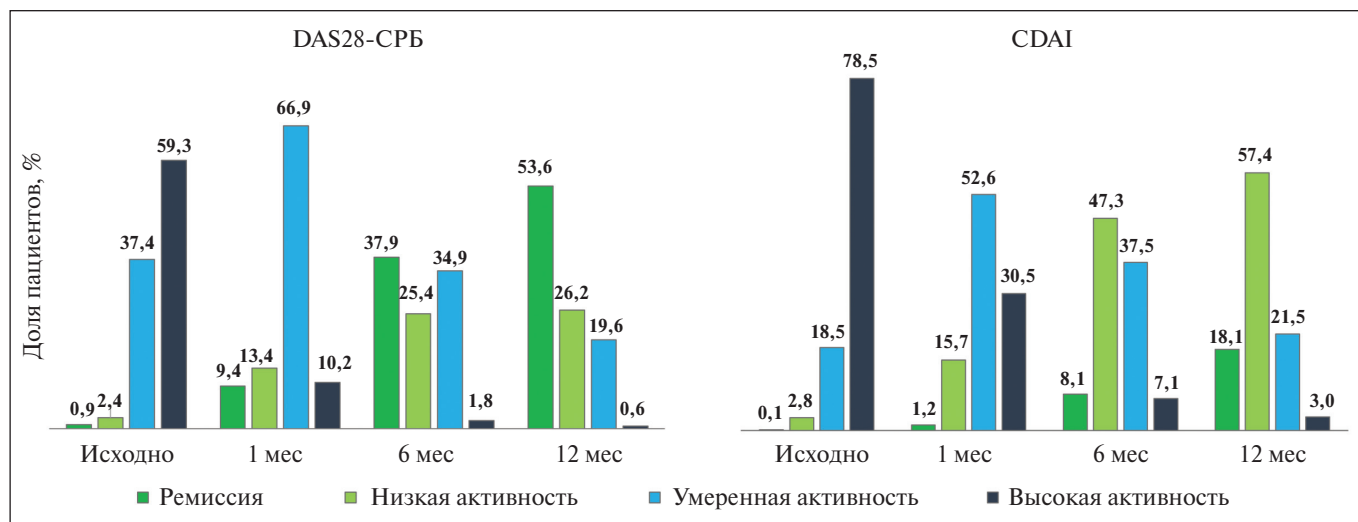


Рис. 1. Динамика активности РА на фоне лечения ОКЗ
Fig. 1. Changers of rheumatoid arthritis activity during OKZ treatment

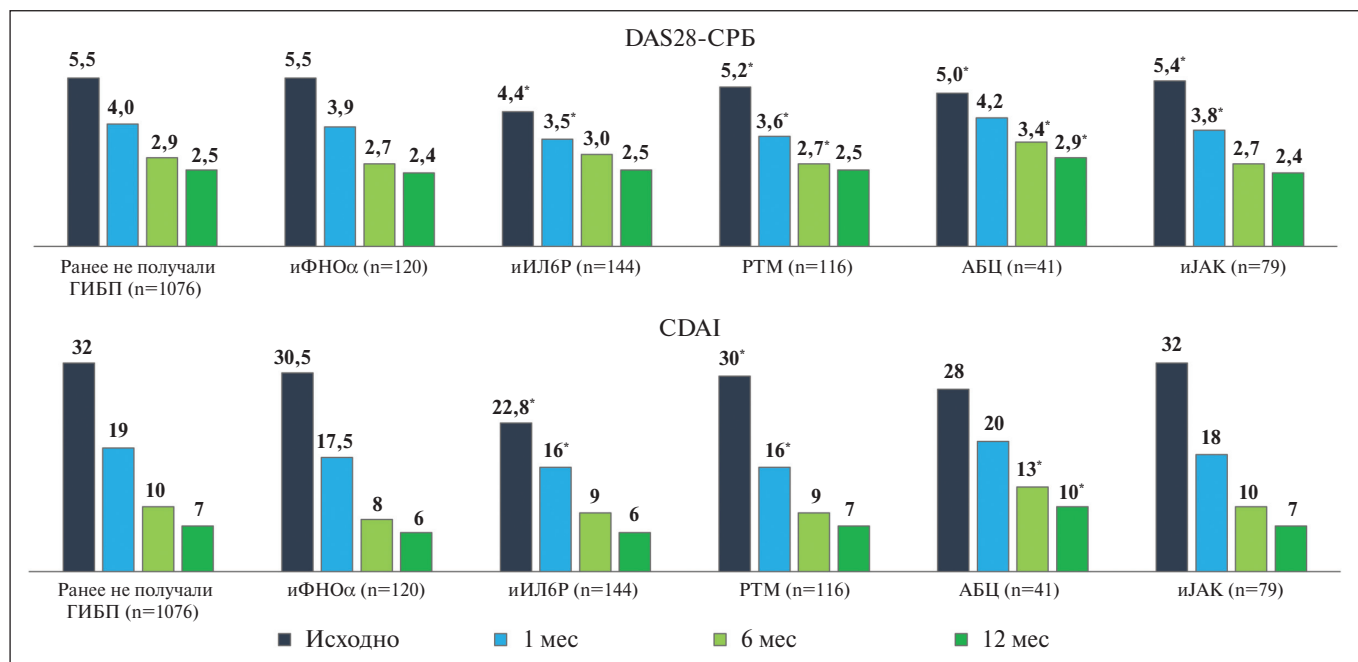


Рис. 2. Динамика активности РА на фоне лечения ОКЗ в зависимости от предшествующей терапии (медианы). PTM – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; иJAK – ингибиторы Янус-киназ. * – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами, не получавшими ранее ГИБП
Fig. 2. Changers of rheumatoid arthritis activity during OKZ treatment depending on previous therapy (median). PTM – rituximab; АБЦ – abatacept; иJAK – Janus kinase inhibitors. * – $p < 0,05$ vs b/tsDMARDs-naïve patients

рицательную корреляцию с исходным числом болезненных суставов (ЧБС, $R = -0,13$; $p < 0,05$) и исходной кратностью введения ОКЗ – введение 1 раз в 4 нед ассоциировалось с сохранением монотерапии ($R = 0,16$; $p < 0,05$). Чрезвычайно важно, что успешная монотерапия в первые 6 мес лечения является основанием для ее дальнейшего продолжения – сохранение монотерапии через 6 мес было наиболее сильным предиктором ее продолжения через 12 мес ($R = 0,86$, $p < 0,05$).

Общая эффективность. Исходно, на момент начала терапии ОКЗ, высокую, умеренную, низкую активность/ре-

миссию по DAS28-СРБ имели 59,3; 37,4 и 3,3% пациентов, по CDAI – 78,5; 18,5 и 2,9% соответственно. После 6 и 12 мес терапии ОКЗ доля пациентов, достигших ремиссии/низкой активности по DAS28-СРБ, составила 63,3 и 79,8%, по CDAI – 55,4 и 75,5% соответственно. Умеренная и высокая активность по DAS28-СРБ через 6 и 12 мес отмечалась в 36,7 и 20,2% случаев, по CDAI – в 44,6 и 24,5% (рис. 1).

Исходно медианы DAS28-СРБ и CDAI составляли 5,4 [4,7; 6,1] и 31,0 [24,0; 39,0], после 6 и 12 мес терапии ОКЗ – 2,9 [2,3; 3,5] и 2,5 [1,9; 3,1]; 10,0 [6,0; 14,0] и 7,0 [3,3; 10,0] соответственно.

Таблица 2. Безопасность терапии ОКЗ, n (%)
Table 2. Safety of OKZ therapy, n (%)*

Показатель	Месяц терапии			Итого
	0–1-й	2–6-й	7–12-й	
	НЯ			
Всего, <i>в том числе с отменой</i>	23 (1,5) 14 (0,9)	42 (2,7) 32 (2,0)	26 (1,6) 17 (1,1)	91 (5,8) 63 (4,0)
Инфекции	4 (0,3)	13 (0,8)	5 (0,3)	22 (1,4)
Изменения лабораторных показателей**	11 (0,7)	12 (0,8)	8 (0,5)	31 (2,0)
Кожные аллергические реакции	5 (0,3)	5 (0,3)	4 (0,3)	14 (0,9)
Местные реакции в области введения	—	—	2 (0,1)	2 (0,1)
Злокачественные новообразования	—	2 (0,1)	3 (0,2)	5 (0,3)
Поражение ЖКТ и печени	—	4 (0,3)	1 (0,1)	5 (0,3)
Другие	2 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,2)	7 (0,4)
	Серьезные НЯ			
Всего	1 (0,1)	4 (0,3)	—	5 (0,3)
Смерть (инфаркт миокарда)	—	1 (0,1)	—	1 (0,1)
Смерть (ЖКТ-кровотечение)	—	1 (0,1)	—	1 (0,1)
Инфаркт миокарда	—	1 (0,1)	—	1 (0,1)
Геморрагический инсульт	1 (0,1)	—	—	1 (0,1)
Перфоративный дивертикулит	—	1 (0,1)	—	1 (0,1)

Примечание. *n — число пациентов с НЯ; % — процент пациентов с НЯ от всех, получивших хотя бы одну инъекцию препарата; ** — чаще всего повышение уровня АСТ, АЛТ (≤ 3 норм), лейкопения ($\geq 1,5 \cdot 10^9$).

Детальный анализ эффективности ОКЗ не выявил сколько-нибудь значимых различий в зависимости от пола и возраста пациентов. Для анализа влияния иммунологических изменений на эффективность лечения были выделены четыре подгруппы пациентов: РФ+/АЦЦП+ (n=1225, 77,8%), РФ+/АЦЦП- (n=126, 8,0%), РФ-/АЦЦП+ (n=80, 5,1%) и РФ-/АЦЦП- (n=145, 9,2%). После 6 и 12 мес терапии различий между подгруппами не наблюдалось. Исключение составила подгруппа РФ-/АЦЦП+ через 12 мес, в которой доля пациентов, достигших ремиссии/низкой активности, была статистически значимо выше, чем в подгруппах пациентов, позитивных по РФ.

Пациенты, не получавшие и получавшие ранее ГИБП/тсБПВП. Исходно высокая активность РА в группе больных, не получавших ранее ГИБП/тсБПВП, встречалась несколько чаще, чем после переключения с других ГИБП/тсБПВП: по DAS28-СРБ в 65,4 и 46,0%, по CDAI — в 83,4 и 68,5% случаев соответственно ($p < 0,05$). Различия сохранялись после 1 мес, а по DAS28-СРБ — и после 6 мес лечения ОКЗ. Спустя 12 мес терапии значимые различия между этими группами нивелировались. В группе пациентов, не получавших ранее ГИБП/тсБПВП, частота ремиссии/низкой активности по DAS28-СРБ через 6 и 12 мес составляла 63,3 и 80,1%, по CDAI — 55,1 и 75,9%, а в группе переключенных пациентов — 62,9 и 78,4%; 56,0 и 74,2% соответственно.

Анализ изменения активности РА у пациентов при переключении с различных классов биологических препаратов

по сравнению с показателями пациентов, не получавших ранее ГИБП, выявил схожую динамику во всех группах. Динамика активности РА в зависимости от предшествующего лечения ГИБП/тсБПВП представлена на рис. 2.

Комбинированная терапия ОКЗ и БПВП и монотерапия ОКЗ. Не наблюдалось значимых различий в динамике активности РА в группах комбинированной терапии ОКЗ и МТ, ОКЗ и ЛЕФ, ОКЗ и ССЗ, ОКЗ и ГКХ через 6 и 12 мес.

Для проведения анализа эффективности назначения ОКЗ в сочетании с БПВП и в режиме монотерапии были выделены две группы. В первой группе (n=802) проводилась комбинированная терапия ОКЗ в сочетании с одним из БПВП, во второй (n=97) — монотерапия ОКЗ в течение 12 мес. Исходно в группе монотерапии доля пациентов, имевших высокую активность РА, была ниже, чем в группе комбинированной терапии (44,0 и 60,4% по DAS28-СРБ, 62,5 и 80,4% по CDAI), а доля пациентов с умеренной активностью — выше (45,0 и 36,3%; 33,7 и 15,9% соответственно). После 6 мес терапии доля пациентов, достигших ремиссии/низкой активности, в группе комбинированной терапии составила 65,9%, в группе монотерапии — 58,7 по DAS28-СРБ, 55,8 и

47,1% по CDAI соответственно, а после 12 мес терапии — 80,8 и 79,8%; 76,1 и 74,0% соответственно.

Применение ГК. Исходно 806 (51,1%) пациентов получали ГК. После 6 мес лечения ОКЗ данные о приеме ГК были доступны у 1284 больных, после 12 мес — у 1061 (148 пациентов прервали терапию ОКЗ, у остальных данные о приеме ГК ретроспективно были недоступны). За время наблюдения значительной части пациентов удалось прекратить прием ГК. Через 6 мес гормональную терапию продолжали 27,6% больных, через 12 мес — 17,0%.

Помимо этого, уменьшение суточной дозы ГК после 6 мес лечения ОКЗ отмечено у 213 пациентов, а после 12 мес — еще у 48. Доза ГК в первые 6 мес терапии ОКЗ снизилась в среднем с $7,0 \pm 3,9$ до $4,6 \pm 2,3$ мг/сут ($p < 0,05$), а после 12 мес — до $4,3 \pm 2,5$ мг/сут ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением и данными через 6 мес).

Наиболее значимыми предикторами продолжения терапии ГК были возраст старше 60 лет (относительный риск, ОР 1,24; 95% доверительный интервал, ДИ 1,04–1,48), длительность РА более 5 лет (ОР 1,41; 95% ДИ 1,15–1,72), индекс коморбидности RDCI ≥ 2 (ОР 1,25; 95% ДИ 1,04–1,50).

Оценка безопасности. За время наблюдения лечение ОКЗ было прервано у 148 (9,5%) пациентов, в том числе у 50 (3,2%) в связи с недостаточной эффективностью, у 63 (4,0%) в связи с НЯ, у 35 (2,2%) по другим причинам, включая беременность (n=3), желание пациента (n=14), подготовку к операции (n=3), решение врача (n=15). НЯ зафиксированы у 91 (5,8%) пациента. У 28 (1,8%) больных, несмотря на раз-

витие НЯ, лечение ОКЗ было продолжено, у 63 (4,0%) – прервано (табл. 2).

Среди НЯ, не приведших к отмене ОКЗ, чаще всего встречались повышение уровня трансаминаз <3 норм (n=10, 0,63%), незначительная лейкопения (n=7, 0,44%), респираторные и кожные инфекции (n=6, 0,38%). Среди причин отмены ОКЗ наиболее частыми были инфекции (n=16, 1,0%), кожные аллергические реакции, включая сыпь и дерматит (n=12, 0,76%), клинически значимые лейкопения (n=7, 0,44%) и повышение уровня трансаминаз (n=6, 0,38%).

За время наблюдения зафиксировано 2 летальных исхода. В одном случае смерть наступила от острого инфаркта миокарда у мужчины 66 лет с предшествующим кардиологическим анамнезом, во втором – от ЖКТ-кровотечения у женщины 48 лет с предшествующей язвенной болезнью. В обоих наблюдениях не выявлено определенной связи с применением ОКЗ (оценка по шкале Нанранжо 2).

У 22 (1,4%) пациентов возникли инфекции различной локализации, среди которых было 5 (0,3%) случаев герпетической инфекции и 4 (0,25%) случая туберкулезной инфекции. Тяжелых инфекционных осложнений не зафиксировано.

Обсуждение. Представленная когорта по полу, возрасту, иммунологическому статусу, проводимой терапии и коморбидной патологии является типичной для общероссийской популяции больных РА [20]. По данным Российского регистра пациентов с РА, частота назначения ГИБП составляет 28,6%, ГК получают 49,4% пациентов [20]. В нашей работе данные показатели были сопоставимыми – 31,7 и 51,1% соответственно.

При этом наблюдаемая когорта пациентов имеет ряд отличий от пациентов, включенных в РКИ. Эффективность и безопасность ОКЗ изучались в рамках глобальной международной программы CREDO. Она продолжалась с 2016 до 2022 г. и включала в себя 3 РКИ III фазы и 1 долговременное открытое исследование. В программе CREDO участвовали 2444 пациента в 19 странах мира [21–25]. В CREDO 1–2 наблюдались пациенты, не получавшие ранее ГИБП/тсБПВП, в CREDO 3 – пациенты с неэффективностью иФНОα. Кроме того, в рамках РКИ лечение ОКЗ проводилось исключительно в комбинации с МТ [21–25]. В настоящей работе спектр препаратов, применяемых совместно с ОКЗ, был значительно шире, и врач не был ограничен в изменении их дозы. В реальной практике нередко случаи, когда в силу различных причин приходится отказываться от назначения БПВП и выбирать режим монотерапии ГИБП.

Широкая палитра коморбидной патологии в данном наблюдении была сопоставима с таковой в программе CREDO, но не имела целого ряда ограничений. В РКИ не включались пациенты с сопутствующими тяжелыми и/или неконтролируемыми состояниями, которые, по мнению исследователя, могли исказить результаты работы [21]. В условиях реальной клинической практики применение ОКЗ лимитировалось исключительно инструкцией по применению препарата и клиническими рекомендациями по лечению РА [1].

Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными CREDO 4 [24], которое также включало пациентов, не получавших ранее ГИБП/тсБПВП и переключенных с иФНОα (табл. 3). То, что результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, оказались несколько лучше, чем в РКИ, может быть связано с исходно более низкой активностью РА. В реальной клинической практике пере-

Таблица 3. Сопоставление основных показателей эффективности и безопасности терапии ОКЗ в реальной клинической практике с данными РКИ, %
Table 3. Comparison of main parameters of efficacy and safety of OKZ therapy in real clinical practice vs randomized clinical trials data, %

Показатель	24 нед						52 нед					
	всего			не получали ранее ГИБП			всего			не получали ранее ГИБП		
	ТН (n=1576)	РКИ (n=1527)	ТН (n=1076)	РКИ (n=1228)	ТН (n=500)	РКИ (n=299)	ТН (n=1576)	РКИ (n=1527)	ТН (n=1076)	РКИ (n=1228)	ТН (n=500)	РКИ (n=299)
DAS28-СРБ <2,6	37,8	29,0	36,1	29,9	41,5	25,4	53,1	38,8	52,6	40,7	54,2	31,1
DAS28-СРБ <3,2	63,3	49,1	63,5	50,4	62,9	43,8	79,5	56,1	80,0	58,0	78,4	48,8
CDAI <2,8	8,0	10,2	7,2	10,7	9,9	8,0	17,3	13,2	16,7	14,2	18,6	9,4
CDAI <10	55,3	43,0	55,1	44,4	56,0	37,5	75,2	49,8	75,2	51,2	75,3	43,8
SDAI <3,3	11,2	12,2	10,5	12,9	13,0	9,0	23,9	15,7	24,0	16,6	23,6	11,7
Прекращение лечения по причине неэффективности	1,6	0,3	1,3	0,3	2,2	0,3	3,2	1,0	3,2	1,0	4,0	1,0
Прекращение лечения по причине НЯ	2,9	4,0	2,8	3,7	3,4	5,0	4,0	5,1	3,7	5,1	5,4	5,0

Примечание. ТН – текущее наблюдение; РКИ (объединенные данные РКИ фазы III и общего открытого наблюдения CREDO 4); SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности заболевания.

ключение на ОКЗ происходило не только в связи с неэффективностью предшествующей терапии, но и по другим причинам, в том числе немедицинским (около 14% случаев). В настоящей работе проводилось переключение со всех групп ГИБП/тсБПВП. Помимо более низкой исходной активности, на эффективность терапии в повседневной практике, вероятно, влияла возможность врача модифицировать терапию – заменять БПВП, добавлять ГК, в некоторых случаях увеличивать число введений ОКЗ.

В нашем наблюдении не выявлено значимого влияния на эффективность ОКЗ пола, возраста, длительности болезни и применяемого БПВП. В ранее опубликованном анализе данных CREDO было показано отсутствие влияния на эффективность ОКЗ только индекса коморбидности [26]. Несмотря на известную положительную корреляцию уровней ИЛ6 и РФ [27, 28], в нашей работе позитивность или негативность по РФ и АЦЦП не оказывала значимого воздействия на эффективность ОКЗ.

Помимо применения всех имеющихся БПВП, а не только МТ, как в программе CREDO, значительная часть наших пациентов получала ОКЗ в режиме монотерапии. При этом статистически значимых различий в эффективности ОКЗ, назначавшегося в комбинации с БПВП и в виде монотерапии, не обнаружено. Аналогичные данные были получены в 12-месячном наблюдении 110 пациентов с РА, переключенных с иИЛ6Р на ОКЗ по немедицинским причинам [17, 18]. При необходимости перевода на монотерапию важно учитывать исходную клиническую и лабораторную активность РА, прежде всего интенсивность боли. Как показало наше исследование, более высокое ЧБС исходно определяло необходимость добавления БПВП.

В программе CREDO 3 изучалось использование ОКЗ при предшествующей неэффективности иФНОα [24]. В настоящей работе перевод на ОКЗ осуществлялся после терапии любыми ГИБП/тсБПВП, применяемыми при РА. Получавшие и не получавшие ранее ГИБП/тсБПВП пациенты исходно существенно различались по уровню активности заболевания, базисной терапии и индексу коморбидности (см. табл. 1). Однако по эффективности ОКЗ спустя 6 и 12 мес лечения значимые различия отсутствовали.

Обращает на себя внимание эффективность ОКЗ в группе больных, ранее получавших иИЛ6Р. Большинство из них переключали на ОКЗ по немедицинским причинам (как правило, связанным с доступностью применявшегося ранее препарата). Возможность и эффективность такого перевода были показаны ранее в работах А.А. Баранова и соавт. [17] и П.А. Шестерни и соавт. [18]. У пациентов, переведенных на ОКЗ по причине неэффективности других иИЛ6Р (n=40), к 6-му месяцу терапии ОКЗ ремиссия/низкая активность по DAS28-СРБ и CDAI достигнута в 56,7 и 47,1%, а к 12-му месяцу терапии – в 64,0 и 60,0% случаев соответственно. Таким образом, переключение внутри класса иИЛ6 с иИЛ6Р на прямой иИЛ6 представляет собой удобную и эффективную терапевтическую опцию.

Данные литературы о стероидсберегающем эффекте ГИБП достаточно противоречивы. В одних работах удавалось снизить частоту использования ГК на 30% и более [29–32], в других – нет [33]. Современные рекомендации указывают на необходимость сокращения длительности применения и дозы ГК [1, 34]. В нашем наблюдении отмечено снижение суточных доз и числа пациентов, принимавших ГК. Неблагоприятными факторами, определявшими необходимость продолжения терапии ГК, были возраст старше 60 лет, длительность заболевания более 5 лет, высокий индекс коморбидности.

Частота отмены ОКЗ из-за недостаточной эффективности в настоящем исследовании составила 3,2%. Этот показатель был несколько выше, чем в программе CREDO, в которой частота прерывания лечения по этой причине не превышала 1% [21–24]. Анализ безопасности не выявил дополнительных данных, касающихся структуры и выраженности НЯ, хотя в реальной практике НЯ встречались несколько реже. Вероятно, это объясняется большей частотой визитов в рамках РКИ (каждые 2 нед) и неоднородностью нашей когорты пациентов.

Заключение. Полученные в условиях реальной клинической практики результаты применения ОКЗ в целом сопоставимы с данными РКИ и подтверждают целесообразность использования ОКЗ как универсального препарата для эффективного и безопасного контроля активности РА. Для определения долговременной выживаемости терапии ОКЗ в условиях реальной ревматологической практики необходимы дополнительные пролонгированные наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации "Ревматоидный артрит". [Clinical guidelines for Rheumatoid Arthritis]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_495885/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/
2. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015 May;16(5):448–57. doi: 10.1038/ni.3153.
3. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jun;82(6):773–787. doi: 10.1136/ard-2022-222784. Epub 2022 Aug 11.
4. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *BioDrugs.* 2024 Jan;38(1):61–71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1. Epub 2023 Nov 21.
5. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). Научно-практическая ревматология. 2022;60(5): 505–518. [Nasonov EL, Feist E. Prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: olokizumab (new monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(5):505–518. (In Russ.).]
6. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f2bc77b4-6298-4b2e-8f37-18e1baa0b63c
7. <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202309010013>
8. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008 Nov 15; 112(10):3959–64. doi: 10.1182/blood-2008-05-155846. Epub 2008 Sep 10.
9. Kretsos K, Golor G, Jullion A, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014 Sep;3(5):388–95. doi: 10.1002/cpdd.121. Epub 2014 May 26.
10. Лапкина НА, Баранов АА, Левшин НЮ и др. Динамика клинических проявлений

- и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):475-484.
- [Lapkina NA, Baranov AA, Levshin NYu, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis on the background of olokizumab therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(4):475-484. (In Russ.)].
11. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):326-35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x.
12. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, issued 31 August 2017. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>
13. Гольдина ТА, Суворов НИ. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018;(1):21-29.
- [Gol'dina TA, Suvorov NI. Routine clinical practice research: from data acquisition to evaluation of medical technologies and decision-making in healthcare. *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i izbor*. 2018;(1):21-29. (In Russ.)].
14. Tony HP, Feist E, Aries PM, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract*. 2022 Feb 1;6(1):rkac002. doi: 10.1093/rap/rkac002. eCollection 2022.
15. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, et al. Subcutaneous Sarilumab in Patients With Rheumatoid Arthritis who Previously Received Subcutaneous Sarilumab or Intravenous Tocilizumab: An Open-Label Extension of a Randomized Clinical Trial. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):672-680. doi: 10.1002/acr2.11188. Epub 2020 Nov 8.
16. Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(6):73-79.
- [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-79. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
17. Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН и др. Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб). Научно-практическая ревматология. 2023;61(3):307-319.
- [Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: experience of switching from therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor to a direct interleukin 6 inhibitor (olokizumab). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(3):307-319. (In Russ.)].
18. Шестерня ПА, Баранов АА, Виноградова ИБ и др. Переключение с ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом: эффективность и безопасность в течение 1 года терапии. Современная ревматология. 2024;18(5):54-64.
- [Shesternya PA, Baranov AA, Vinogradova IB, et al. Switching from interleukin-6 receptor inhibitors to the direct interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis: efficacy and safety during one year of therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):54-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-54-64
19. England BR, Sayles H, Mikuls TR, et al. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):865-72. doi: 10.1002/acr.22456.
20. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2016;54:50-62.
- [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russian Register of Patients with Arthritis (Message I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54:50-62. (In Russ.)].
21. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022 Apr;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876. Epub 2021 Aug 3.
22. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Aug 25;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302.
23. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630. Epub 2022 Sep 15.
24. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2024 Oct 21;83(11):1454-1464. doi: 10.1136/ard-2023-225473.
25. Ho Lee Y, Gyu Song G. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and olokizumab in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2024 Feb;83(Suppl 1):97-106. doi: 10.1007/s00393-022-01315-0. Epub 2023 Jan 6.
26. <https://acrabstracts.org/abstract/the-impact-of-comorbidities-on-the-efficacy-of-il-6-inhibitor-olokizumab-compared-to-adalimumab/>
27. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2. Epub 2020 Jul 30.
28. Zeb S, Khan Z, Ashraf, et al. Relationship Between Serum Interleukin-6 Levels, Systemic Immune-Inflammation Index, and Other Biomarkers Across Different Rheumatoid Arthritis Severity Levels. *Cureus*. 2024 Oct 24;16(10):e72334. doi: 10.7759/cureus.72334. eCollection 2024 Oct.
29. Berardicurti O, Ruscitti P, Pavlych V, et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the silent companion in the therapeutic strategy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jun;13(6):593-604. doi: 10.1080/17512433.2020.1772055. Epub 2020 Jun 8.
30. Lauper K, Mongin D, Bergstra SA, et al. Oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis initiating TNF-inhibitors, tocilizumab or abatacept: Results from the international TOCERRA and PANABA observational collaborative studies. *Joint Bone Spine*. 2024 Mar;91(2):105671. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105671. Epub 2023 Nov 30.
31. Wallace BI, England BR, Baker JF, et al. Lowering Expectations: Glucocorticoid Tapering Among Veterans With Rheumatoid Arthritis Achieving Low Disease Activity on Stable Biologic Therapy. *ACR Open Rheumatol*. 2023 Sep;5(9):437-442. doi: 10.1002/acr2.11584. Epub 2023 Jul 25.
32. Karateev AE, Polishchuk EY, Filatova ES, et al. Olokizumab effect on chronic pain in rheumatoid arthritis: Results of the PROLOGUE observational study. *Int J Rheum Dis*. 2024 Oct;27(10):e15320. doi: 10.1111/1756-185X.15320.
33. Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ и др. Снижение потребности в глюкокортикоидах на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами янус-киназы при

ревматоидном артрите: данные реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2024;96(5):465-470.

[Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, et al. Reduction of the need for glucocorticoids against the background of therapy with

genetically engineered biological drugs and janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: evidence from real clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):465-470. (In Russ.)].

34. Beuschlein F, Else T, Bancos I, et al. European Society of Endocrinology and

Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jun 17;109(7):1657-1683. doi: 10.1210/clinem/dgae250.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2025/23.03.2025/27.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Сбор данных и статистическая обработка осуществлены при спонсорской поддержке АО «Р-Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в сборе данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Data collection and statistical processing were carried out with the sponsorship of R-Pharm, JSC. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in data collection, developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

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

Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>

Арбузова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-6952-9100>

Банникова И.Г. <https://orcid.org/0009-0002-3753-3460>

Белозерцева Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-0932-0284>

Богданова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>

Быкова С.А. <https://orcid.org/0009-0008-8338-8202>

Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>

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

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

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

Земерова Е.В. <https://orcid.org/0009-0000-5076-8120>

Злобин М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8200-3293>

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

Ильина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8633-0662>

Илюшина Л.В. <https://orcid.org/0009-0000-4380-1834>

Ключникова Е.П. <https://orcid.org/0009-0009-0843-5520>

Макевнина А.В. <https://orcid.org/0009-0008-5383-2536>

Мясоутова Э.Р. <https://orcid.org/0000-0003-4654-4153>

Наконечная Е.Э. <https://orcid.org/0009-0002-7822-1009>

Павлова А.Б. <https://orcid.org/0009-0009-7158-3796>

Плакшина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>

Рыбин А.В. <https://orcid.org/0009-0001-0968-2269>

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

Солодовникова Л.В. <https://orcid.org/0009-0008-6808-9079>

Федорова А.В. <https://orcid.org/0009-0004-3285-0568>

Черенцова И.А. <https://orcid.org/0007-0009-8936-6111>

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

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

Алексеев Е.Н. <https://orcid.org/0009-0003-4252-5008>

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

Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование

Литвинова М.А.¹, Буланов Н.М.¹, Новиков П.И.¹, Чжао Ц.¹,
Мунблит Д.Б.^{2,3}, Моисеев С.В.¹

¹Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева и ²кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

³Королевский колледж Лондона, Лондон

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5; ²Россия, 123337, Москва, Шмитовский проезд, 29;

³Стрэнд, Лондон WC2R 2LS, Великобритания

Современные методы лечения существенно улучшили выживаемость при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системных васкулитах (АНЦА-СВ), однако они связаны с повышенным риском инфекций, которые являются одной из ведущих причин госпитализации и смерти таких больных.

Цель исследования — изучение частоты, структуры и факторов риска коморбидных инфекций у пациентов с АНЦА-СВ.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включено 130 пациентов с АНЦА-СВ старше 18 лет, в том числе 87 — с гранулематозом с полиангиитом, 32 — с микроскопическим полиангиитом и 11 — с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. На этапе включения анализировали первичную медицинскую документацию, рассчитывали индексы BVAS и VDI. Динамическое наблюдение осуществляли ежемесячно на протяжении 12 мес. Первичной конечной точкой в исследовании был эпизод инфекции, зарегистрированный при очередном контакте с пациентом, вторичными конечными точками — тяжелые инфекции.

Результаты и обсуждение. За 12 мес наблюдения у 130 пациентов с АНЦА-СВ был выявлен 281 эпизод различных инфекций (238 эпизодов на 100 пациенто-лет, 95% доверительный интервал, ДИ 209–270), чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей. Как тяжелые расценены 23 случая инфекций у 14 больных (19,5 эпизода на 100 пациенто-лет, 95% ДИ 12,2–30,9), в 3 случаях зафиксирован связанный с инфекцией летальный исход.

Заключение. Результаты исследования показали, что у пациентов с АНЦА-СВ регистрируется высокая частота инфекций, в том числе тяжелых, которые являются у них фактором неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты; иммуносупрессивная терапия; инфекции; сепсис.

Контакты: Николай Михайлович Буланов; bulanov_n_m@staff.sechenov.ru

Для ссылки: Литвинова МА, Буланов НМ, Новиков ПИ, Чжао Ц, Мунблит ДБ, Моисеев СВ. Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование. Современная ревматология. 2025;19(2):50–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-50-57

Comorbid infections in patients with ANCA-associated systemic vasculitis: a prospective cohort study

Litvinova M.A.¹, Bulanov N.M.¹, Novikov P.I.¹, Zhao J.¹, Munblit D.^{2,3}, Moiseev S.V.¹

¹E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Diseases and ²Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³King's College London, Strand, London WC2R 2LS, United Kingdom

¹11, Rossolimo Street, Build. 5, Moscow 119021, Russia; ²29, Shmitovskiy Proezd, Moscow 123337, Russia;

³Strand, London WC2R 2LS, United Kingdom

State-of-the-art management of ANCA-associated vasculitis (AAV) has significantly improved patient survival, but is associated with an increased risk of infectious complications, that currently are one of the leading causes of hospitalization and mortality in patients with AAV.

Objective: to assess the incidence and structure of comorbid infections in patients with AAV.

Material and methods. In this prospective cohort study, we enrolled 130 patients over 18 years of age diagnosed with AAV, including 87 patients with granulomatosis with polyangiitis, 32 with microscopic polyangiitis and 11 with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. In all patients primary medical records were analyzed, BVAS and VDI indices were calculated. Dynamic follow-up was performed monthly for 12 months. The primary endpoint in the study was an episode of infection registered at the next contact with the patient, secondary endpoints were severe infections.

Results and discussion. During the 12 months of follow-up in 130 patients 281 cases of various infectious diseases were reported (238 episodes of infections per 100 patient-years, 95% CI 209–270), with patients most commonly reporting episodes of upper respiratory tract infections. Among all infections, there were 23 cases (19.5 episodes per 100 patient-years, 95% CI 12.2–30.9) of severe infections in 14 patients and 3 deaths due to infectious complications.

Conclusions. The results of our study demonstrate a high incidence of infectious diseases including severe infections in patients with AAV and emphasize the relevance of infectious complications as a factor associated with adverse outcomes in patients with AAV.

Key words: ANCA-associated vasculitis; immunosuppressive therapy; infections; sepsis.

Contact: Nikolay Mikhailovich Bulanov; bulanov_n_m@staff.sechenov.ru

For reference: Litvinova MA, Bulanov NM, Novikov PI, Zhao J, Munblit D, Moiseev SV. Comorbid infections in patients with ANCA-associated systemic vasculitis: a prospective cohort study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):50–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-50-57

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты (АНЦА-СВ) представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием некротизирующего воспаления стенок мелких сосудов и наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) к протеиназе 3 (ПР3) или миелопероксидазе (МПО). В соответствии с принятой в 1994 г. на Международной конференции в Чепел-Хилле и пересмотренной в 2012 г. номенклатурой в группу АНЦА-СВ входят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1, 2].

Клинические проявления АНЦА-СВ крайне разнообразны и могут варьироваться от локальных форм до жизнеугрожающих состояний. Введение в клиническую практику комбинаций глюкокортикоидов (ГК) с цитостатиками, а также генно-инженерных биологических препаратов для лечения АНЦА-СВ существенно улучшило выживаемость пациентов. В то же время иммуносупрессивная терапия сопровождается повышенным риском инфекций, их рецидивированием и тяжелым течением. В настоящее время именно инфекции являются одной из ведущих причин госпитализации и смертности пациентов с АНЦА-СВ [3, 4]. Кроме того, присоединение инфекции требует временной отмены или пересмотра проводимой иммуносупрессивной терапии, что повышает риск обострения и прогрессирования васкулита.

Опубликовано много работ, посвященных коморбидным инфекциям у пациентов с АНЦА-СВ, однако в большинстве исследований учитывались только тяжелые инфекции, оппортунистические инфекции или связанная с инфекциями смертность, а методология регистрации инфекций существенно различалась.

Целью настоящего исследования было изучение частоты, структуры и факторов риска коморбидных инфекций у пациентов с АНЦА-СВ.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включали пациентов старше 18 лет с диагнозом АНЦА-СВ, установленным в соответствии с классификационными критериями ACR (American College of Rheumatology) 2022 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) от 09.12.2021 (№22-21). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Набор пациентов проводили с 01.03.2022 г. по 01.11.2023 г. При включении в исследование анализировали пер-

вичную медицинскую документацию, рассчитывали бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) и индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI). В исследование включено 130 пациентов с АНЦА-СВ, в том числе 87 — с ГПА, 32 — с МПА и 11 — с ЭГПА.

Динамическое наблюдение осуществляли ежемесячно на протяжении 12 мес во время очных визитов пациентов в клинику или с помощью телефонных звонков и электронной почты, при этом использовали стандартный набор вопросов. Пациента исключали из исследования при отказе от дальнейших контактов или отсутствии ответа в течение ≥ 3 мес.

Первичной конечной точкой считали эпизод инфекции, зарегистрированный при очередном контакте с пациентом. Вторичными конечными точками были тяжелые инфекции (Grade $\geq$ по определению ВОЗ), которые требовали госпитализации, внутривенного введения антибактериальных препаратов или становились причиной летального исхода. Сепсис определяли в соответствии с современной концепцией «Сепсис-3» [5].

Статистический анализ данных проведен с использованием программы Jamovi версии 2.3.28.0. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные переменные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), качественные — в виде абсолютных значений и доли в процентах. Для расчета 95% доверительного интервала (ДИ) показателей заболеваемости исходили из гипотезы о том, что эта переменная подчиняется распределению Пуассона. Для сравнения непрерывных переменных использовали t-критерий Стьюдента (для переменных с нормальным распределением) или критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Сравнение качественных переменных проводили с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали результаты тестов при $p < 0,05$.

Результаты. Из 130 пациентов с АНЦА-СВ 12 выбыли из-под наблюдения в связи с отказом от дальнейшего участия в исследовании или отсутствием контакта с ними ≥ 3 мес. Таким образом, в финальный анализ вошли 118 пациентов (69,5% женщин, средний возраст — $52,7 \pm 15,8$ года). В этой группе преобладали пациенты с ГПА ($n=80$), меньшую часть составляли больные МПА ($n=29$) и ЭГПА ($n=9$). На момент включения 67 пациентов находились в ремиссии (в том числе 7 — в безмедикаментозной), у 18 диагноз АНЦА-СВ установлен

впервые, у 33 зафиксировано обострение ранее диагностированного заболевания. Медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составила 60 [24,0; 120,0] мес.

Иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование получали 106 пациентов, в том числе 91 — ГК и 32 — ритуксимаб (РТМ, кумулятивная доза — от 0,5 до 11 г). Остальные больные использовали другие иммуносупрессивные препараты (табл. 1).

Большинство пациентов (n=105) имели по крайней мере 1 сопутствующее хроническое заболевание, наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП) ≥ 3 -й стадии и ожирение.

Более половины пациентов не были вакцинированы за 12 мес, предшествовавших включению в исследование. Чаще всего пациенты сообщали о вакцинации против новой коронавирусной инфекции, использовались вакцины «Спутник V», «Спутник Лайт» для активной иммунизации и комбинация тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд) для пассивной иммунизации. В качестве профилактики инфекций. 28 пациентов получали ко-тримоксазол в дозе 480 мг/сут (n=21) или 480 мг через день (n=7) при стойком снижении скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² (см. табл. 1).

За 12 мес наблюдения зарегистрирован 281 случай различных инфекций (238 эпизодов на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 209–270). По крайней мере 1 инфекцию за весь период наблюдения перенесли 112 (94,9%), ≥ 3 эпизода инфекций — 50 пациентов. Чаще всего возникали инфекции верхних дыхательных путей.

За время исследования было зафиксировано 23 случая тяжелых инфекций (19,5 эпизода на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 12,2–30,9) у 14 пациентов: у 5 — пневмония (внебольничная у 3; внутрибольничная у 1 — этот пациент не получал ко-тримоксазол; пневмоцистная у 1), у 4 — сепсис, у 4 — острый бронхит тяжелого течения, а также по 1 случаю инфекции мочевыводящих путей, вирусного гастроэнтерита, сальмонеллеза, аспергиллеза легких, спондилодисцита, COVID-19, абсцесса легкого, клещевого энцефалита, листериозного менингита и менингоэнцефалита, токсоплазмоза головного мозга.

Таблица 1. Характеристика больных (n=118)
Table 1. Characteristics of patients (n=118)

Показатель	Значение
Пол:	
мужской	36 (30,5)
женский	82 (69,5)
Средний возраст на момент включения в исследование, годы, M $\pm$ SD	52,7 $\pm$ 15,8
Средний возраст появления симптомов, годы, M $\pm$ SD	43,7 $\pm$ 16,2
Средний возраст установления диагноза АНЦА-СВ, годы, M $\pm$ SD	46,9 $\pm$ 15,5
Диагноз:	
ГПА	80 (67,8)
МПА	29 (24,6)
ЭГПА	9 (7,6)
АНЦА+, из них:	95 (80,5)
ПРЗ	54 (45,8)
МПО	39 (33,1)
ПРЗ + МПО	2 (1,7)
АНЦА-	23 (19,5)
Биопсия:	
проводилась	67 (56,8)
диагноз подтвержден гистологически	45 (38,1)
не проводилась	51 (43,2)
Безмедикаментозная ремиссия	12 (10,2)
Терапия:	
АЗА	18 (15,3)
ММФ	10 (8,5)
МТ	11 (9,3)
ГК	91 (77,1)
ЦФ	13 (11,0)
кумулятивная доза ЦФ, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [0,8; 2,0]
РТМ	32 (27,1)
кумулятивная доза РТМ, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,0; 8,4]
профилактический прием ко-тримоксазола	28 (23,7)
BVAS, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 6,0]
VDI, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 3,75]
Сопутствующие заболевания:	
≥ 1	105 (89,0)
СД	9 (7,6)
АГ	66 (55,9)
ХСН 2–4-го ФК	7 (5,9)
фибрилляция предсердий	6 (5,1)
ХБП 3–5-й стадии	32 (27,1)
бронхиальная астма	16 (13,6)
ХОБЛ	2 (1,7)
ожирение	30 (25,4)
онкологическое заболевание за последние 5 лет	5 (4,2)
хронический вирусный гепатит В	3 (2,5)
хронический вирусный гепатит С	1 (0,8)
туберкулез в анамнезе	1 (0,8)
Вакцинация:	
не вакцинированы за предшествующие 12 мес	65 (55,1)
вакцинированы против гриппа за предшествующие 12 мес	7 (6,0)
«Спутник V» за предшествующие 12 мес	29 (24,6)
«Спутник Лайт» за предшествующие 12 мес	6 (5,1)
«Превенар 13» когда-либо в жизни	6 (5,1)
«Пневмо 23» или «Пневмовакс 23» за предшествующие 5 лет	5 (4,2)
пассивная иммунизация препаратом Эвушелд за предшествующие 6 мес	14 (11,9)

Показатель	Значение
вакцинация от гепатита В с момента установления диагноза АНЦА-СВ:	
не проводилась	115 (97,5)
проводилась	1 (0,8)
затрудняется ответить	2 (1,7)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. АЗА — азатиоприн; ММФ — микофенолата мофетил; МТ — метотрексат; ЦФ — циклофосфамид; СД — сахарный диабет; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

На протяжении 12 мес умерли 6 пациентов, у 3 из них причиной летального исхода стали инфекции: у 2 — сепсис, у 1 — COVID-19. Более детальная информация о перенесенных инфекциях представлена в табл. 2.

При сравнении групп пациентов с ≥ 1 эпизодом тяжелой инфекции за период наблюдения и без такового выявлены статистически значимые различия по индексу BVAS на момент включения в исследование. Этот индекс оказался статистически значимо выше у пациентов, у которых в дальнейшем развились тяжелые инфекции. Также у пациентов с тяжелыми инфекциями на момент включения в исследование значимо чаще регистрировалось активное поражение легких. При этом не выявлено статистически значимых различий между группами по полу, нозологическим формам АНЦА-СВ, сред-

нему возрасту, длительности заболевания, индексу VDI, распространенности и числу коморбидных заболеваний, а также частоте поражения почек и уровню креатинина на момент начала наблюдения (табл. 3).

Максимальные дозы ГК как при включении в исследование, так и в предшествующие 6 мес были статистически значимо выше в группе пациентов, имевших хотя бы 1 тяжелую инфекцию за 12 мес наблюдения, при

этом кумулятивные дозы ЦФ и РТМ не различались. Кроме того, частота приема ко-тримоксазола в профилактической дозе также была сопоставима в двух группах.

Обсуждение. Настоящее исследование продемонстрировало высокую распространенность коморбидных инфекций у пациентов с АНЦА-СВ (238 эпизодов на 100 пациенто-лет), что подчеркивает клиническую значимость их вклада в течение и прогноз заболевания. Частота тяжелых инфекций у наших пациентов составляла 19,5 на 100 пациенто-лет и превышала показатели, представленные в некоторых ранее опубликованных ретроспективных когортных исследованиях (от 0,89 до 9,1 на 100 пациенто-лет) [6–10]. В то же время в ретроспективном наблюдательном исследовании, проведенном в Румынии, частота любых инфекций у пациентов с АНЦА-СВ достигала 100,6 на 100 пациенто-лет, а тяжелых — 44,7 на 100 пациенто-лет [11]. Широкая вариабельность в оценках частоты инфекций, в том числе тяжелых, может отражать использование авторами различных определений тяжелых инфекций и разных методов их регистрации, а также ретроспективный характер исследований.

Обращает на себя внимание низкий вакцинальный статус пациентов, участвовавших в исследовании, обусловленный, вероятно, недостаточной комплаентностью, хотя рекомендации по вакцинации против гриппа, пневмококка, а также гепатита В при снижении уровня протективных антител содержались во всех выписных эпикризах, кроме того, многим пациентам предлагалось проведение вакцинации против COVID-19 (исследование началось в период высокой заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в российской популяции). При этом международные рекомендации обосновывают активное применение иммунизации у этой группы лиц, а опубликованные ранее работы демонстрируют удовлетворительную переносимость активной и пассивной иммунизации препаратами моноклональных антител [12–16]. При выборе способа иммунизации необходимо учитывать проводимую иммуносупрессивную терапию, поскольку в некоторых исследованиях продемонстрирована низкая эффективность активной вакцинации против COVID-19 у пациентов, получающих РТМ [17].

Как и в более ранних работах, у наших пациентов инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей занимали лидирующие позиции, а пневмония и сепсис были самыми частыми тяжелыми инфекциями [18–20]. Пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, зарегистрирована только в 1 случае, в котором терапия ко-тримоксазолом не проводилась, что, по нашему мнению, связано с активным назначением профилактического лечения пациентам, получающим ЦФ и РТМ, а также с внедрением в клиническую

Таблица 2. Перенесенные инфекции
Table 2. Infectious complications in patients

Инфекции	Абсолютное число эпизодов (заболеваемость на 100 пациенто-лет)
Тяжелые инфекции	
Пневмония	5 (4,2)
Сепсис	4 (3,4)
Острый бронхит тяжелого течения	4 (3,4)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (0,8)
Вирусный гастроэнтерит	1 (0,8)
Сальмонеллез	1 (0,8)
Аспергиллез легких	1 (0,8)
COVID-19	1 (0,8)
Спондилодисцит	1 (0,8)
Абсцесс легкого	1 (0,8)
Листериозный менингит и менингоэнцефалит	1 (0,8)
Токсоплазмоз головного мозга	1 (0,8)
Клещевой энцефалит	1 (0,8)
Нетяжелые инфекции	
Инфекции верхних дыхательных путей	207 (175,4)
Инфекции мочевыводящих путей	17 (14,4)
COVID-19	11 (9,3)
Простой герпес	7 (5,9)
Опоясывающий герпес	2 (1,7)
Кандидоз пищевода	2 (1,7)
Конъюнктивит	2 (1,7)
Псевдомембранозный колит	2 (1,7)
Туберкулез	1 (0,8)
Гнойные инфекции мягких тканей	1 (0,8)
Кандидоз кожи	1 (0,8)
Цитомегаловирусная инфекция	1 (0,8)
Вирус Эпштейна–Барр	1 (0,8)
Ветряная оспа	1 (0,8)
Нетуберкулезный микобактериоз	1 (0,8)
Герпетический кератит	1 (0,8)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Сравнение пациентов с тяжелыми инфекциями и без них
Table 3. Comparison of patients with severe infections and without them

Показатель	Пациенты без тяжелых инфекций (n=104)	Пациенты с тяжелыми инфекциями (n=14)	p
Пол, n (%): женщины мужчины	75 (72,1) 29 (27,9)	7 (50,0) 7 (50,0)	0,093
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,0 [41,0; 64,0]	47,0 [36,5; 59,8]	0,715
Давность АНЦА-СВ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54,0 [24,0; 108,0]	36,0 [0,0; 105,0]	0,566
Диагноз, n (%): ГПА МПА ЭГПА	69 (66,3) 27 (26,0) 8 (7,7)	11 (78,6) 2 (14,3) 1 (7,1)	0,397
VDI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,00; 3,25]	3 [1,25; 3,75]	0,874
Креатинин сыворотки на момент включения, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	86 [74,0; 107,0]	86 [83,3; 108,0]	0,661
Активное поражение легких на момент включения, n (%)	24 (23,1)	8 (57,1)	0,007
Активное поражение почек на момент включения, n (%)	34 (32,7)	6 (42,9)	0,453
Сопутствующие заболевания, n (%): СД АГ ХСН 2–4-го ФК фибрилляция предсердий ХБП 3–5-й стадии бронхиальная астма ХОБЛ ожирение онкологическое заболевание за последние 5 лет	9 (8,7) 60 (57,7) 6 (5,8) 4 (3,8) 28 (26,9) 13 (12,5) 2 (1,9) 29 (27,9) 4 (3,8)	0 6 (42,9) 1 (7,1) 2 (14,3) 4 (28,6) 3 (21,4) 0 1 (7,1) 1 (7,1)	0,254 0,296 0,839 0,096 0,897 0,362 0,602 0,096 0,457
Число сопутствующих хронических заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,50 [1,75; 4,00]	2,00 [1,25; 3,00]	0,172
BVAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2,00; 6,00]	6,5 [4,50; 8,75]	<0,001
Доза ГК, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]: максимальная за 6 мес на момент включения	5,00 [4,69; 20,0] 5,00 [5,00; 17,80]	30 [10,00; 47,50] 27,5 [10,00; 40,00]	<0,001 <0,001
Терапия ЦФ: n (%) кумулятивная доза, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 (9,6) 1,30 [0,80; 2,00]	3 (21,4) 1,90 [1,35; 2,45]	0,185 0,770
Терапия РТМ: n (%) кумулятивная доза, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29 (27,9) 4,00 [3,00; 8,25]	3 (21,4) 5,00 [3,50; 7,50]	0,610 0,686
Терапия ко-тримоксазолом, n (%)	24 (23,1)	4 (28,6)	0,706

практику менее агрессивных схем иммуносупрессивной терапии. В исследовании E. Nettleton и соавт. [21] частота пневмоцистной пневмонии у пациентов с АНЦА-СВ во время индукционной терапии составила 15,0 случаев на 1000 пациенто-лет, а в наблюдательном исследовании, проведенном в Японии, у таких больных, получавших профилактическую терапию ко-тримоксазолом, она равнялась 1,13 на 100 пациенто-лет, в то время как без антибиотикопрофилактики — 2,74 на 100 пациенто-лет [22]. Половина из 6 летальных исходов, зарегистрированных в нашем исследовании, была связана с инфекциями, что указывает на их роль в структуре смертности пациентов с АНЦА-СВ [3].

Сопутствующие хронические заболевания при АНЦА-СВ также рассматриваются некоторыми авторами в качестве потенциальных факторов риска развития инфекций. Так, A. Haris и соавт. [23] проанализировали клинические показатели пациентов с АНЦА-СВ, ассоциированные с летальными исходами, и выявили связь сопутствующих заболеваний со смертностью от инфекций (отношение рисков 2,056; ДИ 1,247–3,392). В другом исследовании этих же авторов [24] сообщалось, что пациенты с более низким индексом Чарлсона (отражает число сопутствующих заболеваний) реже сталкивались с инфекциями во время индукционной терапии АНЦА-СВ. Большинство наших пациентов имели по крайней мере 1 сопутствующее хроническое заболевание, однако при

сравнении групп пациентов с ≥ 1 тяжелой инфекцией и без нее статистически значимой разницы в числе сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний не выявлено.

Мы также не обнаружили статистически значимых различий между этими группами по полу и возрасту, что согласуется с данными опубликованных ранее работ. Так, в исследовании RAVE при анализе пациентов с АНЦА-СВ не отмечено различий по полу, возрасту, фенотипу заболевания, а также поражению легких и почек в зависимости от наличия или отсутствия тяжелых инфекций [25]. А. Kronbichler и соавт. [26] выделили следующие факторы, ассоциированные с риском тяжелых инфекций: пожилой возраст, эндоbronхиальное поражение, наличие ХОБЛ, что отчасти согласуется с нашими данными, поскольку активное поражение легких на момент включения статистически значимо чаще регистрировалось у пациентов с тяжелыми инфекциями. Еще в одном исследовании А. Kronbichler и соавт. [27] поражение почек (повышение уровня креатинина в сыворотке или зависимость от диализа), пожилой возраст и поражение легких были связаны с увеличением частоты инфекций у пациентов с АНЦА-СВ.

Мы не обнаружили статистически значимых различий в кумулятивной дозе ЦФ и РТМ у пациентов с тяжелыми инфекциями и без них, что отличает наших пациентов от пациентов, включенных в ранее опубликованные исследования [28–30]. Возможным объяснением может быть частое возникновение тяжелых инфекций в первые месяцы после диагностики АНЦА-СВ, когда высокие кумулятивные дозы иммуносупрессивных препаратов еще не достигнуты. Данные о влиянии ГК на возникновение тяжелых инфекций противоречивы. Так, в популяционном когортном исследовании, проведенном в Швеции, не выявлено значимой разницы дозы ГК у пациентов с тяжелыми инфекциями и без них,

аналогичные результаты были получены ранее исследователями из Великобритании [9, 31]. В нашей работе доза ГК (как максимальная за предшествующие 6 мес, так и на момент включения в исследование) была статистически значимо выше у пациентов с тяжелыми инфекциями, что согласуется с данными рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором сравнивались исходы лечения стандартными и сниженными дозами ГК [32]. Меньший риск инфекций при быстром снижении дозы ГК в РКИ PEXIVAS стал основанием для внедрения этой схемы в качестве основной в клинические рекомендации по ведению пациентов с АНЦА-СВ [33–35].

Ограничением настоящего исследования являются его относительно небольшая продолжительность, а также неоднородность пациентов по длительности и степени активности заболевания на момент включения, поскольку активное поражение жизненно важных органов, как и накопление необратимых повреждений, ассоциированных с АНЦА-СВ и его лечением, могут повлиять на риск развития инфекций. В то же время проспективный характер настоящей работы и ежемесячный контакт с пациентами позволили достоверно зарегистрировать всю полноту и разнообразие коморбидных инфекций, возникающих в реальной клинической практике.

Заключение. Результаты проспективного исследования демонстрируют высокую частоту инфекций, в том числе тяжелых, у пациентов с АНЦА-СВ и подчеркивают их актуальность как фактора неблагоприятного исхода при этом заболевании. Данная проблема требует дальнейшего изучения с участием большего числа пациентов в течение длительного срока, что потенциально может быть полезным для выявления других факторов риска, связанных с инфекциями, а также для разработки эффективных методов их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Новиков ПИ, Семенкова ЕН, Моисеев СВ. Современная номенклатура системных васкулитов. Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(1):70-4. [Novikov PO, Semenkova EN, Moiseev SV. Modern nomenclature of systemic vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2013; 22(1):70-4. (In Russ.).]
- Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1036-43. doi: 10.1136/ard.2009.109389. Epub 2009 Jul 1.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar; 70(3):488-94. doi: 10.1136/ard.2010.137778. Epub 2010 Nov 24.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Gialouri CG, Chalkia A, Koutsianas C, et al. Relapses and serious adverse events during rituximab maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: a multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2024 Aug 6;keae409. doi: 10.1093/rheumatology/keae409. Online ahead of print.
- Thomas K, Argyriou E, Kapsala N, et al. Serious infections in ANCA-associated vasculitides in the biologic era: real-life data from a multicenter cohort of 162 patients. *Arthritis Res Ther.* 2021 Mar 20;23(1):90. doi: 10.1186/s13075-021-02452-8.
- Weidanz F, Day CJ, Hewins P, et al. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jul;50(1):36-46. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.018.
- Rathmann J, Jayne D, Segelmark M, et al. Incidence and predictors of severe infections in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jun 18;60(6):2745-2754. doi: 10.1093/rheumatology/keaa699.
- Thery-Casari C, Euvrard R, Mainbourg S, et al. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2020 May;19(5):102505. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102505. Epub 2020 Mar 12.
- Obrisca B, Vornicu A, Jurubita R, et al. Corticosteroids are the major contributors to the risk for serious infections in autoimmune disorders with severe renal involvement. *Clin Rheumatol.* 2021 Aug;40(8):3285-3297.

- doi: 10.1007/s10067-021-05646-2. Epub 2021 Feb 17.
12. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
13. Landewe RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis.* 2022 Dec;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006. Epub 2022 Feb 23.
14. Буланов НМ, Новиков ПИ, Гуляев СВ и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия. 2021; 30(4):23-28.
- [Bulanov NM, Novikov PI, Gulyaev SV, et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2021;30(4): 23-28. (In Russ.)].
15. Литвинова МА, Буланов НМ, Новиков ПИ и др. Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвусхелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(4): 24-29.
- [Litvinova MA, Bulanov NM, Novikov PI, et al. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2023;32(4):24-29. (In Russ.)].
16. Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(1-2):50-57.
- [Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Comorbid infections in rheumatic diseases. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2019;64(1-2):50-57. (In Russ.)].
17. Smith R. Complications of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59(Suppl 3):iii74-iii78. doi: 10.1093/rheumatology/kez618. PMID: 31967652.
18. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003 Apr;41(4):776-84. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00025-8.
19. Yang L, Xie H, Liu Z, et al. Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2018 Jun 14;19(1):138. doi: 10.1186/s12882-018-0933-2.
20. Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC, et al. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):416-23. doi: 10.2215/CJN.07300712. Epub 2012 Dec 6.
21. Nettleton E, Sattui SE, Wallace Z, Putman M. Incidence of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Patients With ANCA-Associated Vasculitis Initiating Therapy With Rituximab or Cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2024 Feb;76(2):288-294. doi: 10.1002/acr.25222. Epub 2023 Oct 28.
22. Nakaya I, Sada KE, Harigai M, et al. Chemoprophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: An observational study. *Mod Rheumatol.* 2023 Nov 1;33(6): 1137-1144. doi: 10.1093/mr/roac124.
23. Haris A, Polner K, Aranyi J, et al. Simple, readily available clinical indices predict early and late mortality among patients with ANCA-associated vasculitis. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 23;18(1):76. doi: 10.1186/s12882-017-0491-z.
24. Haris A, Polner K, Aranyi J, Braunitzer H, Kaszas I. Incidence and clinical predictors of infections in patients treated with severe systemic ANCA-associated vasculitis. *Physiol Int.* 2021 Mar 25. doi: 10.1556/2060.2021.00006. Online ahead of print.
25. Odler B, Riedl R, Gauckler P, et al. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2023 May;82(5):681-687. doi: 10.1136/ard-2022-223401. Epub 2023 Jan 26.
26. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Oct;77(10):1440-1447. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212861. Epub 2018 Jun 27.
27. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest.* 2015 Mar;45(3):346-68. doi: 10.1111/eci.12410.
28. Charlier C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):658-63. doi: 10.1136/ard.2008.088302. Epub 2008 May 26.
29. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 May 19; 150(10):670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004.
30. Tesfa D, Ajeganova S, Häggglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011 Aug;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427.
31. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century – a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Apr;44(4):495-501. doi: 10.1093/rheumatology/keh522. Epub 2004 Dec 21.
32. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jun 1;325(21):2178-2187. doi: 10.1001/jama.2021.6615.
33. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
34. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2; 83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
35. Захарова ЕВ, Буланов НМ. Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Нефрология и диализ. 2024;26(4):397-434.
- [Zakharova EV, Bulanov NM. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *Nefrologiya i dializ.* 2024;26(4):397-434. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.01.2025/12.03.2025/15.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Литвинова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-3136-2755>

Буланов Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Новиков П.И. <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Чжао Ц. <https://orcid.org/0000-0002-2275-9865>

Мунблит Д.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Моисеев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Об использовании стратегии «Лечение до достижения цели» и выявлении когорты труднолечимых пациентов, страдающих ревматоидным артритом, в реальной клинической практике

Теплякова О.В.^{1,2}, Евстигнеева Л.П.^{1,3}, Петухова Т.С.³, Долишная Е.О.⁴

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

²Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург; ³ГАОУ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ⁴ГАОУ Свердловской области «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург

¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²Россия, 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29; ³Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ⁴Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189

Ревматоидный артрит (РА) — неизлечимое, но потенциально контролируемое заболевание. Основная цель лечения — достижение ремиссии или низкого уровня активности болезни. Среди трудно поддающихся лечению пациентов выделяют три группы: пациенты, лечение которых не соответствует стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) в силу либо недостаточной активности врача, либо несоблюдения режима лечения больным; пациенты, у которых не распознаны центральные механизмы боли; пациенты с «истинно рефрактерным РА».

Цель исследования — оценка внедрения стратегии T2T в реальную клиническую практику ревматологов, понимания врачами механизмов развития труднолечимого РА.

Материал и методы. Исследование включало три этапа: 1) оценка времени подсчета врачами индекса DAS-28; 2) анонимный онлайн-опрос 43 ревматологов Екатеринбурга и Свердловской области; 3) оценка понимания пациентами показателя «Общая активность заболевания». Результаты исследования представлены в виде описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Среднее время подсчета индекса DAS28 занимает в среднем 1 мин 16 с, однако правильно вычислили его только 42% ревматологов. Выявлена проблема недостаточного внимания врачей к субъективной составляющей индекса DAS28 и возможной центральной сенситизации как причине боли. Крайне трудной для понимания и неоднозначной является оценка пациентом своего здоровья.

Заключение. На сегодня реализацию стратегии T2T при ведении пациентов с РА нельзя признать оптимальной. Нередко индекс DAS28 используется чисто механически, без учета возможной центральной сенситизации, что может привести к гипердиагностике высокой воспалительной активности РА, а также к неоправданной смене проводимой терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; труднолечимый ревматоидный артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; центральная сенситизация; фибромалгия; Disease Activity Score 28; активность заболевания.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ, Евстигнеева ЛП, Петухова ТС, Долишная ЕО. Об использовании стратегии «Лечение до достижения цели» и выявлении когорты труднолечимых пациентов, страдающих ревматоидным артритом, в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2025;19(2):58–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-58-62

On the application of the “treat-to-target” strategy and the identification of a cohort of difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis in real-world clinical practice

Teplyakova O.V.^{1,2}, Evstigneeva L.P.^{1,3}, Petukhova T.S.³, Dolishnaya E.O.⁴

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ²“The New Hospital”, Yekaterinburg;

³Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg; ⁴City Clinical Hospital № 40, Yekaterinburg

¹3, Repin Street, Yekaterinburg 620028, Russia; ²29, Zavodskaya Street, Yekaterinburg 620109, Russia;

³185, Volgogradskaya Street, Yekaterinburg 620102, Russia; ⁴189, Volgogradskaya Street, Yekaterinburg 620102, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is an incurable but potentially controllable disease. The main goal of treatment is to achieve remission or low disease activity. Among difficult-to-treat patients, three groups are distinguished: patients whose treatment does not comply with the principle of “treat to target” (T2T) due to insufficient activity of the doctor, or due to non-compliance with the treatment regimen by the patient; cases where the central mechanisms of pain are not recognized; patients with “truly refractory RA.”

Objective: to evaluate the implementation of the T2T strategy in the real-world clinical practice of rheumatologists, and the physicians' understanding of the mechanisms of the development of a difficult-to-treat RA.

Material and methods. The study included three stages: 1) assessment of the duration of counting of DAS-28 index by doctors; 2) anonymous online survey of 43 rheumatologists from Yekaterinburg and the Sverdlovsk region; 3) assessment of patients' comprehension of the indicator "General activity of the disease". The results of the study are presented in the form of descriptive statistics.

Results and discussion. The average counting time of the DAS28 is 1 min 16 s, but only 42% of rheumatologists calculated it correctly. The problem of physicians' insufficient attention to the subjective component of the DAS28 index and possible central sensitization as a cause of pain was revealed. Assessment of health is difficult and ambiguous for the patients.

Conclusion. The implementation of the T2T strategy in the treatment of patients with RA cannot be considered optimal today. Often the DAS28 index is used in a purely mechanical way without considering central sensitization, which can lead to overdiagnosis of the high inflammatory activity of RA as well as to unjustified changes in therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; difficult-to-treat rheumatoid arthritis; "treat to target" strategy; central sensitization; fibromyalgia; Disease Activity Score 28; the activity of the disease.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV, Evstigneeva LP, Petukhova TS, Dolishnaya EO. On the application of the "treat-to-target" strategy and the identification of a cohort of difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis in real-world clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):58–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-58-62

Ревматоидный артрит (РА) остается неизлечимым, но потенциально контролируемым заболеванием. Хорошо известно, что отсутствие своевременного лечения приводит к нарушению физической функции, снижению качества жизни и инвалидизации [1, 2], поэтому крайне важно диагностировать заболевание на ранней стадии и сразу же начать терапию. Основной целью терапии пациентов с РА является достижение ремиссии или по крайней мере поддержание низкого уровня активности болезни.

Стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), основанная на принципе совместного принятия решений пациентом и ревматологом, улучшает прогноз при РА и является частью рекомендаций по его лечению [3–5]. Хотя принцип T2T одобрен в качестве стратегии лечения РА, он не получил широкого распространения в реальной клинической практике [6]. Данные, касающиеся внедрения принципа T2T в Российской Федерации, немногочисленны [7]. Кроме того, известно, что, несмотря на лечение, проводимое в соответствии с текущими рекомендациями, у части пациентов с РА не удается достигнуть цели терапии. Этих пациентов относят к группе труднолечимого РА (Difficult-to-Treat, D2T) [8]. Однако данная группа неоднородна. В ней можно выделить три категории пациентов: пациенты, лечение которых не соответствует принципу T2T в силу либо недостаточной активности врача, либо несоблюдения режима лечения больным; пациенты, у которых не распознаны центральные механизмы боли (фибромиалгия); пациенты с «истинно рефрактерным РА» [9].

Цель настоящего исследования — оценка внедрения принципа T2T в реальную клиническую практику ревматологов, а также понимания врачами механизмов развития D2D РА.

Материал и методы. Работа выполнялась в три этапа. На *первом этапе* в течение 7 рабочих дней проводили хронометраж времени вычисления индекса активности DAS28 6 ревматологами на амбулаторном приеме у 68 последовательно обратившихся пациентов с РА. Хронометраж выполнялся в связи с утверждениями ряда врачей о невозможности применения данного индекса в условиях амбулаторного приема из-за нехватки времени.

На *втором этапе* с использованием Google-платформы проведен анонимный онлайн-опрос 43 ревматологов Екатеринбурга и Свердловской области (47,3% всех ревматологов

Свердловской области). Опрос включал самооценку врачами применения стратегии T2T и определение активности РА по индексу DAS28 у 2 гипотетических пациентов. Задачей данного этапа было сопоставление субъективного мнения врача о владении навыком использования стратегии T2T и его реальной компетенции. С этой целью был сформулирован ряд вопросов для самооценки, на которые врачи должны были дать ответ «Да» или «Нет» (см. таблицу) [10]. Следующий вопрос касался дозы метотрексата (MT) и скорости ее эскалации. Ревматологам предлагалось закончить предложение: «В первые 3 месяца терапии РА я довожу дозу MT до...», выбрав один из вариантов ответа: 7,5–10 мг, 12,5–15 мг или 20–25 мг.

Активность РА у 2 гипотетических пациентов определялась по индексу DAS28. В каждом случае были использованы две стандартные схемы с 66 суставами, на одной из которых были отмечены припухшие суставы, а на другой — болезненные суставы и результат общей оценки состояния здоровья пациентом (ООСЗ, или оценка активности болезни) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм). Лабораторным показателем активности служила СОЭ (по Вестергрену). В первой задаче нужно было вычислить DAS28 у пациента, имеющего 15 болезненных и 8 припухших суставов, ООСЗ 80 мм и СОЭ 50 мм/ч. Для усложнения задачи на схемах были отмечены суставы стоп и дистальные межфаланговые суставы кистей (всего 7 суставов), которые не используются при подсчете индекса DAS28. Во второй задаче имелись избыточность болезненных суставов (27 суставов), высокая активность заболевания по ООСЗ пациентом (80 мм) при наличии 1 припухшего сустава и нормальной СОЭ (18 мм/ч). Ревматологам предлагалось оценить активность болезни или указать: «Не могу точно ответить».

На *третьем этапе* анализировались варианты ответа пациентов на вопрос об ООСЗ в зависимости от его формулировки. Эта часть исследования должна была продемонстрировать уязвимость использования индекса DAS28 в условиях отсутствия стандартизированной адаптации русскоязычной версии вопроса об ООСЗ. На амбулаторном приеме этот вопрос был задан 34 пациентам. Первоначально он звучал таким образом: «Как Вы оцениваете активность РА на сегодняшний день?». Пациент должен был отметить активность РА на ВАШ (от «отсутствие активности» до «очень высокая активность»). Следующая формулировка данного вопроса

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Оценка ревматологами соответствия их деятельности принципам T2T (n=43)

Assessment by the rheumatologists of the compliance of their activities with T2T principles (n=43)

Положение стратегии T2T	Положительный ответ, n (%)
Я всегда принимаю решение о дальнейшей терапии совместно с пациентом	35 (81,4)
Я всегда определяю цель терапии	40 (93,0)
Я всегда оцениваю активность заболевания с использованием DAS28	22 (51,2)
Мои пациенты комплаентны	33 (76,7)
Я всегда описываю в медицинской документации причины изменения терапии и некомплаентности	32 (74,4)

была более расширенной: «Если учесть все неблагоприятные воздействия, которые оказывает на Вас артрит, как Вы оцениваете его на сегодняшний день?» (от «прекрасно» до «очень плохо») [11]. При необходимости пациенту задавались уточняющие вопросы. Изменение оценки активности болезни пациентом после уточняющих вопросов более чем на 10 мм свидетельствовало о том, что пациент поменял мнение об активности болезни. Также пациенты оценивали выраженность боли в суставах по ВАШ 100 мм (от «боли нет» и до «самая сильная боль, какую можно себе представить»).

Результаты исследования приведены в виде описательной статистики.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского объединения «Новая больница», Екатеринбург.

Результаты. Среднее время, потраченное врачами на оценку 28 суставов и подсчет индекса DAS28 у 68 пациентов, составило 1 мин 16 с (от 18 с до 2 мин 30 с, медиана — 1 мин 3 с).

В анонимном онлайн-опросе приняли участие 43 ревматолога, стаж работы у 7 (16,3%) из них был до 3 лет, у 4 (9,3%) — от 3 до 5 лет, у 13 (30,2%) — от 5 до 15 лет, у 6 (14,0%) — от 15 до 25 лет, у 13 (30,2%) — свыше 25 лет. Результаты онлайн-опроса показали, что 93% врачей всегда определяют цель терапии, но при этом активность РА с помощью индекса DAS28 всегда оценивает только половина (51,2%) из них (см. таблицу).

Для определения умения ревматологов применять на практике оценку активности заболевания в опросник было включено две задачи. Особенностью поставленного вопроса в первой из них являлось наличие суставов, которые не учитываются в DAS28. Правильно смогли подсчитать индекс DAS28 только 18 (42%) врачей. Основной ошибкой был учет суставов, которые не используются при вычислении этого индекса. Во второй задаче предлагалось оценить активность болезни у пациента при явном несоответствии между объективными и субъективными показателями, входящими в DAS28. Только 2 (4,7%) ревматолога указали, что не могут дать заключение об активности РА, тогда как все остальные врачи провели подсчет индекса DAS28 и 35 (81,4%) из них оценили активность заболевания как высокую, что в соответствии со стратегией T2T является основанием для усиления терапии.

Следование принципам стратегии T2T оценивалось также с помощью вопроса о дозах МТ. В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с РА, утвержденными Минздравом России в 2021 г., при отсутствии риска неблагоприятных лекарственных реакций

лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым ее увеличением (на 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости [12]. На вопрос о том, до какого уровня происходит эскалация дозы в течение первых 3 мес, 16 (37,2%) ревматологов дали ответ — до 20–30 мг/нед. Большинство врачей (25, или 58,1%) в первые 3 мес назначают МТ по 12,5–15 мг/нед и 2 (4,7%) — не более 10 мг/нед.

Поскольку при подсчете индекса DAS28 важное значение имеет ООСЗ (оценка активности болезни пациентом), мы проанализировали ответы на этот вопрос в зависимости от его формулировки у 34 пациентов. Оценка пациентами активности заболевания показала, что они не всегда понимают этот вопрос. Например, одна пациентка так и не смогла оценить активность болезни, несмотря на разъяснения врача. После изменения формулировки вопроса (вместо «Как Вы оцениваете активность РА на сегодняшний день?» был поставлен вопрос «Если учесть все неблагоприятные воздействия, которые оказывает на Вас артрит, как Вы оцениваете его на сегодняшний день?») 9 (26,5%) пациентов изменили оценку в сторону повышения активности болезни. При этом и вторая формулировка вопроса требовала разъяснений. Пациенты не понимали, что такое «неблагоприятные воздействия», не видели разницы между «неблагоприятными воздействиями» и «последствиями РА», в том числе за неблагоприятное воздействие принимали стойкое нарушение функции, сравнивали свое состояние на сегодняшний день с полным здоровьем до болезни, отождествляли активность болезни с болью. Также некоторые пациенты не могли оценить «активность РА на сегодняшний день», так как до посещения врача принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и их самочувствие улучшилось. Опрос пациентов показал, что им более понятна следующая формулировка вопроса: «С учетом боли, припухлости и утренней скованности в суставах как Вы оцениваете активность РА на сегодняшний день?». Анализ ответов на вопросы о выраженности боли в суставах и активности болезни показал, что 20 (58,8%) пациентов дают практически одинаковую оценку боли и активности болезни, отождествляя эти понятия.

Обсуждение. В соответствии со стратегией T2T цель лечения РА — ремиссия или низкая активность заболевания. В любом случае врач должен уметь оценить степень активности РА с помощью суммарного индекса. На территории Свердловской области принято использовать индекс DAS28. Настоящее исследование было направлено на оценку внедрения стратегии T2T в реальную клиническую практику врачей-ревматологов, а также уточнение понимания ими некоторых механизмов развития D2D РА.

Анонимное анкетирование показало, что **всегда** используют DAS28 только половина ревматологов, хотя его вычисление занимает в среднем 1 мин 16 с. Поскольку обучение всех ревматологов региона проводится на нашей кафедре, то все они получают навык подсчета болезненных и припухших суставов. Причиной того, что ревматологи **не всегда** применяют индекс DAS28, может быть в первую очередь экономия времени, так как для вычисления индекса требуется введение данных в калькулятор, который постоянно должен быть под рукой. Еще одной причиной является то, что оценка активности болезни пациентом может занять много времени, так как почти четверть больных не понимает вопрос, а это требует от врача разъяснений и уточнений. Отказ от постоянного применения индекса DAS28 может объяснить неправильный результат его подсчета у гипотетического пациента в первой задаче.

Обращает на себя внимание переоценка активности болезни на основе субъективных показателей. При решении второй ситуационной задачи подавляющее большинство ревматологов (81,4%) не обнаружили явного несоответствия между субъективными и объективными показателями активности РА. Только 2 (4,7%) из них указали, что не могут дать заключение об активности РА. Высокая распространенность центральной сенситизации и фибромиалгии при РА [13–16] может стать причиной искусственного завышения пациентом активности заболевания [17] и привести к неоправданной интенсификации противовоспалительной терапии с увеличением риска неблагоприятных реакций. В этой ситуации врачебное искусство заключается в сопоставлении выраженности субъективных и объективных компонентов суммарных индексов активности РА. При наличии явного диссонанса врач должен задуматься о возможном влиянии невоспалительных факторов на результат определения активности РА. В ранее проведенных исследованиях отмечено, что существующие суммарные индексы не всегда позволяют достоверно оценить воспалительную активность. Повышение индекса DAS28, обусловленное преимущественно увеличением оценки активности болезни пациентом и числа болезненных суставов, трактуется не как объективное, а как субъективное обострение [11]. В подобных случаях важным аспектом лечения должно быть влияние на центральную сенситизацию. Следует обратить внимание на то, что в ряде исследований продемонстрирована высокая распространенность фибромиалгии при РА — от 13,2 до 29,0% [15, 18–20], однако это, к сожалению, практически не учитывается в реальной клинической практике.

Выявлена также зависимость навыка вычисления DAS28 от стажа работы врача: лучшие результаты показали врачи со стажем 15–25 лет — 66,7% правильных ответов. Более низкий уровень у молодых специалистов можно объяснить недостатком опыта и компетенции, а у 15,4% врачей со стажем 25 лет и более, вероятно, — неприятием стандартизации, отношением к ней как к определенному ограничению врачебной автономии и обесцениванию клинического опыта [10].

Возвращаясь к вопросу об оценке активности заболевания пациентами, следует еще раз отметить, что для них более понятна следующая формулировка: «С учетом боли, припухлости и утренней скованности в суставах, как Вы оцениваете активность РА на сегодняшний день?». При этом следует просить пациента оценить активность болезни, ориентируясь на время до приема НПВП.

Наше исследование показало недостаточно активное («агрессивное») назначение первичной базисной терапии МТ. Несмотря на существующие клинические рекомендации по ведению пациентов с РА, в соответствии с которыми доза МТ должна быть увеличена до 25 мг/нед, примерно две трети специалистов продолжают использовать меньшие дозы. Хорошо известно о существовании «окна возможности»: активное лечение в первые 3 мес после появления симптомов РА ассоциируется с меньшим повреждением и достижением большей частоты ремиссии [21]. Мы объясняем использование неполных доз МТ тем, что ревматологи, участвовавшие в опросе, на практике сталкиваются с пациентами с умеренной активностью в дебюте болезни, когда доза МТ 15 мг/нед эффективна. Не исключено также, что часть ревматологов повышает дозу до 17,5 мг/нед, но данный вопрос не обсуждался при онлайн-голосовании.

Настоящая работа имела ограничения. Так, опрос ревматологов с подсчетом индекса DAS28 не был ориентирован на оценку их знаний и навыков и ни к чему не обязывал. В результате некоторые врачи невнимательно прочитали задачу, не почувствовали «подвоха» и механически посчитали индекс DAS28. Этому также способствовало то, что был представлен гипотетический пациент без информации о жалобах и истории заболевания. Возможно, на амбулаторном приеме при оценке активности болезни у конкретного пациента подсчет индекса DAS28 был бы иным. Другим ограничением является небольшой объем выборки, что не позволяет выявить статистически значимые закономерности и экстраполировать результаты исследования на всех пациентов с РА и на всех ревматологов региона.

Заключение. Таким образом, реализация стратегии T2T при ведении пациентов с РА не всегда является оптимальной. Следует признать, что часть ревматологов использует индекс DAS28 для определения активности заболевания чисто механически, без учета влияния субъективной ООСЗ пациентом и возможной центральной сенситизации, что может приводить к гипердиагностике высокой воспалительной активности. Оценка индекса DAS28 вполне реальна в клинической практике, так как в среднем занимает не более 1,5 мин, но основным затруднением при его подсчете является оценка активности заболевания пациентом, которая в четверти случаев меняется в зависимости от уточняющих вопросов врача.

Результаты исследования показывают необходимость рутинной количественной оценки ревматологами активности РА с постоянным сопоставлением субъективных и объективных составляющих суммарного индекса, а также определения ведущей причины боли — воспаления или центральной сенситизации.

1. Xavier RM, Zerbini CAF, Pollak DF et al. Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life. *Adv Rheumatol*. 2019 Nov 9;59(1):47. doi: 10.1186/s42358-019-0090-8/
2. Almoallim H, Al Saleh J, Badsha H, et al. A Review of the Prevalence and Unmet Needs in the Management of Rheumatoid Arthritis in Africa and the Middle East. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar;8(1):1-16. doi: 10.1007/s40744-020-00252-1.
3. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
5. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596.
6. Taylor PC, Fautrel B, Piette Y, et al. Treat-to-target in rheumatoid arthritis: a real-world study of the application and impact of treat-to-target within the wider context of patient management, patient centricity and advanced therapy use in Europe. *RMD Open*. 2022 Dec; 8(2):e002658. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002658.
7. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Олюнин ЮА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд. Современная ревматология. 2022;16(2):13-20. [Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2): 13-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-13-20
8. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
9. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2; 60(8):3778-3788. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.
10. Solomon DH, Lee SB, Zak A, et al. Implementation of treat-to-target in rheumatoid arthritis through a Learning Collaborative: Rationale and design of the TRACTION trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):81-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.02.009.
11. Лила АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. Современная ревматология. 2020;14(2):7-13. [Lila AM, Olyunin YA, Gordeev AV. Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(2):7-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13
12. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит». Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации, рубрикатор клинических рекомендаций. [Clinical recommendations "Rheumatoid arthritis". Website of the Ministry of Health of the Russian Federation, rubricator of clinical recommendations].
13. Mülkoglul C, Ayhan FF. The impact of co-existing fibromyalgia syndrome on disease activity in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):827-833. doi: 10.1080/14397595.2020.1823069.
14. Falasinnu T, Nguyen T, Jiang TE, et al. The Problem of Pain in Rheumatology: Clinical Profiles Associated With Concomitant Diagnoses With Chronic Overlapping Pain Conditions. *ACR Open Rheumatol*. 2022 Oct;4(10):890-896. doi: 10.1002/acr2.11488.
15. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug 1;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112.
16. Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ и др. Центральная сенситизация снижает удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом. Данные проспективного исследования. Научно-практическая ревматология. 2024; 62(5):535-541. [Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, et al. Central sensitization reduces the satisfaction of patients with rheumatoid arthritis. The data of prospective study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(5):535-541. (In Russ.)].
17. Pisaniello HL, Whittle SL, Lester S, et al. Using the derived 28-joint disease activity score patient-reported components (DAS28-P) index as a discriminatory measure of response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2022 Nov 15;6(1):67. doi: 10.1186/s41927-022-00299-3.
18. Adami G, Gerratana E, Atzeni F, et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Feb 15;13:1759720X211993252. doi: 10.1177/1759720X211993252.
19. Falasinnu T, Nguyen T, Jiang TE, et al. The Problem of Pain in Rheumatology: Clinical Profiles Associated With Concomitant Diagnoses With Chronic Overlapping Pain Conditions. *ACR Open Rheumatol*. 2022 Oct; 4(10):890-896. doi: 10.1002/acr2.11488.
20. Mülkoglul C, Ayhan FF. The impact of coexisting fibromyalgia syndrome on disease activity in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):827-833. doi: 10.1080/14397595.2020.1823069.
21. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019 Apr 3;5(1):e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.01.2025/27.02.2025/01.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Теплякова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-2114-0419>

Евстигнеева Л.П. <https://orcid.org/0000-0003-4010-1888>

Пetryхова Т.С. <https://orcid.org/0009-0006-5420-4713>

Долишная Е.О. <https://orcid.org/0009-0001-1489-2260>

Клинические особенности системной красной волчанки у мужчин в зависимости от уровня тестостерона

Паневин Т.С.^{1,2}, Попкова Т.В.¹, Зоткин Е.Г.¹, Глухова С.И.¹, Диатроптов М.Е.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Цель исследования — оценить у мужчин с системной красной волчанкой (СКВ) частоту снижения уровня тестостерона, а также особенности течения СКВ, иммуносупрессивной терапии и метаболических нарушений.

Материал и методы. Водномоментное сплошное исследование включено 38 мужчин с СКВ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». У пациентов определяли уровень общего тестостерона, после чего их разделяли на группы с нормальным (>12 нмоль/л) и сниженным его уровнем. Группы пациентов сравнивали по основным показателям, используемым в клинической ревматологической практике для оценки стадии, активности и других медико-демографических характеристик при СКВ, а также по состоянию пуринового и углеводного обмена. Оценены корреляции между уровнем общего тестостерона и некоторыми клинико-лабораторными показателями.

Результаты и обсуждение. Частота дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 13,2%. Были отмечены значимые корреляции уровня общего тестостерона с дозой преднизолона ($r=-0,56$; $p<0,001$), уровнем гемоглобина ($r=0,40$; $p=0,012$) и гематокрита ($r=0,48$; $p=0,002$), а также с СОЭ ($r=-0,39$; $p=0,017$). Пациенты с гипогонадизмом по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тестостерона характеризовались более высокими индексом массы тела (медиана — 28,7 [28,0; 31,7] vs 24,3 [22,4; 27,8] кг/м²; $p=0,021$) и дозой преднизолона (15,0 [12,5; 20,0] vs 10,0 [5,0; 10,0] мг/сут; $p=0,021$), а также реже принимали гидроксихлорохин. Кроме того, в клинической картине СКВ у них реже наблюдалось поражение суставов, чаще отмечались артериальная гипертензия, а также повышение уровня лейкоцитов в крови. При гипогонадизме выявлен более высокий уровень суточной протеинурии.

Заключение. Показана связь между уровнем тестостерона и дозой преднизолона у мужчин с СКВ. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма не были связаны с течением и активностью СКВ, однако дефицит тестостерона сопровождался наличием кардио-метаболических нарушений, а также более выраженной протеинурией и более редким вовлечением суставов.

Ключевые слова: тестостерон; гипогонадизм; системная красная волчанка.

Контакты: Тарас Сергеевич Паневин; tarasel@list.ru

Для ссылки: Паневин ТС, Попкова ТВ, Зоткин ЕГ, Глухова СИ, Диатроптов МЕ. Клинические особенности системной красной волчанки у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. Современная ревматология. 2025;19(2):63–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-63-69

Clinical features of systemic lupus erythematosus in men depending on testosterone levels

Panevin T.S.^{1,2}, Popkova T.V.¹, Zotkin E.G.¹, Glukhova S.I.¹, Diatroptov M.E.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²35, Muravyov-Amursky Street, Khabarovsk 680000, Russian

Objective: to investigate the frequency of testosterone level lowering in men with systemic lupus erythematosus (SLE), and features of the SLE course, immunosuppressive therapy and metabolic disorders.

Material and methods. The cross-sectional continuous study included 38 men with SLE who were undergoing inpatient treatment in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients' total testosterone level was determined, after which they were divided into groups with normal (>12 nmol/l) and reduced testosterone level. The patient groups were compared using the main indicators used in clinical rheumatological practice to assess the stage, activity and other medical and demographic characteristics of SLE, as well as purine and carbohydrate metabolism. Correlations between total testosterone level and some clinical and laboratory indicators were assessed.

Results and discussion. The frequency of testosterone deficiency in the studied group was 13.2%. Significant correlations of total testosterone level with prednisone dose ($r=-0.56$; $p<0.001$), hemoglobin level ($r=0.40$; $p=0.012$) and hematocrit ($r=0.48$; $p=0.002$) and ESR ($r=-0.39$; $p=0.017$) were found. Patients with hypogonadism were characterized by a higher body mass index (median 28.7 [28.0; 31.7] vs. 24.3 [22.4; 27.8] kg/m²; $p=0.021$) and dose of prednisone (15,0 [12,5; 20,0] vs 10,0 [5,0; 10,0] and also rarely took hydroxychloroquine compared to those with normal testosterone levels. In addition, in the clinical picture of SLE, there were less joint involvement, more frequent arterial hypertension and an increase in blood leukocytes level. In addition, a higher daily proteinuria value was found in patients with hypogonadism.

Conclusion. The relationship between testosterone level and prednisone dose in men with SLE has been demonstrated. Testosterone level and the presence of hypogonadism were not associated with the course and activity of SLE, but testosterone deficiency was associated with the presence of cardiometabolic disturbances as well as more pronounced proteinuria and less frequent joint involvement.

Keywords: testosterone; hypogonadism; systemic lupus erythematosus.

Contact: Taras Sergeevich Panevin; tarasel@list.ru

For reference: Panevin TS, Popkova TV, Zotkin EG, Glukhova SI, Diatropov ME. Clinical features of systemic lupus erythematosus in men depending on testosterone levels. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):63–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-63-69

Системная красная волчанка (СКВ) — системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Значительно чаще болеют женщины, соотношение взрослых женщин и мужчин — от 8:1 до 15:1 [2], что может быть обусловлено в том числе влиянием половых гормонов на иммунную систему. Известно, что эстрогены оказывают активирующее действие на В-клеточное звено, этим объясняется наличие обострений при СКВ во время беременности, когда отмечается высокий уровень эстрогенов. В то же время андрогены обладают ингибирующим влиянием на В-клетки [3], что может обуславливать меньшую частоту СКВ у мужчин.

В более ранних исследованиях изучались особенности течения СКВ у мужчин, а также возможная взаимосвязь ее развития с уровнем как мужских, так и женских половых гормонов. Так, СКВ у мужчин развивается в более молодом возрасте по сравнению с женщинами, характеризуется прогрессирующим течением с высокой частотой сосудистой патологии и поражения крупных суставов, а также более частым наличием антифосфолипидного синдрома [4]. При обследовании 12 мужчин и 12 женщин с СКВ было отмечено, что у мужчин значимо чаще прослеживалась тенденция к неуклонному прогрессированию заболевания и меньшему числу ремиссий. У 4 мужчин определяли уровень тестостерона в крови, и в 75% случаев он оказался ниже нормальных значений [5].

Предполагается, что СКВ развивается у мужчин со сниженным уровнем тестостерона и повышенным содержанием эстрогенов. Существуют данные о большей частоте СКВ у пациентов с синдромом Клайнфельтера [6]. В другом исследовании у 8 мужчин с СКВ отмечались значимо более низкие уровни тестостерона, эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, чем в группе контроля, однако уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) был выше при СКВ, а содержание пролактина в крови имело отрицательную умеренную корреляцию с уровнем тестостерона [7].

Дефицит тестостерона у мужчин объединен в понятие «гипогонадизм» — синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на эндокринную, сердечно-сосудистую и половую системы, ухудшая качество жизни и прогноз [8]. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьируется от 5% у лиц без хронических заболеваний до 30% у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением. Предполагается, что наличие хронического иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) может увеличивать ве-

роятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот, некомпенсированный дефицит тестостерона способен predispose к большему риску развития или более тяжелому течению ИВРЗ [9].

Цель исследования — оценить у мужчин с СКВ частоту снижения уровня тестостерона, а также особенности течения СКВ, иммуносупрессивной терапии и метаболических нарушений.

Материал и методы. Проведено одномоментное обследование 38 мужчин с диагнозом СКВ, соответствовавшим критериям SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) 2012 г., находившихся в 2024 г. на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Критериями не включения являлись применение в анамнезе андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также прием препаратов тестостерона или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного тестостерона.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой, все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Медиана возраста пациентов составила 34,5 [29,3; 45,8] года, длительности СКВ — 6,0 [3,3; 10,0] лет. Большинство пациентов (73,7%) имели хроническое течение СКВ с низкой (42,1%) или умеренной (34,2%) активностью, медиана значения SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 6,0 [4,0; 9,8], индекса повреждения SLICC — 1,0 [0,75; 2,25]. Большинство пациентов принимали преднизолон (89,5%), медиана дозы — 10,0 [5,0; 14,4] мг/сут, гидроксихлорохин — ГКХ (76,3%), меньше половины пациентов получали иммуносупрессанты (44,7%) и генно-инженерные биологические препараты — ГИБП (44,7%). Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Определение уровня тестостерона проводилось на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys and cobas e analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH). Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона в крови $\leq 12,0$ нмоль/л. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия гипогонадизма, проведен межгрупповой сравнительный анализ (табл. 2).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Учитывая небольшой объем выборки, результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для межгруппового сравнения использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных при-

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34,5 [29,3; 45,8]
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [3,3; 10,0]
Активность по SLEDAI-2K:	
низкая	42,1
умеренная	34,2
высокая	23,7
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 9,8]
SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,75; 2,25]
Поражение кожи	57,9
Поражение слизистых оболочек	18,4
Алопеция	23,7
Поражение суставов	65,8
Плеврит	15,8
Перикардит	36,8
Нефрит	44,7
Поражение ЦНС	7,9
Кумбс+ анемия	18,9
Лейкопения	57,9
Тромбоцитопения	26,3
Иммунологические нарушения	91,9
Лихорадка	26,3
Терапия СКВ:	
преднизолон	89,5
доза преднизолона, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [5,0; 14,4]
ГКХ	76,3
БПВП	44,7
ГИБП	44,7
Сопутствующие заболевания:	
АГ	34,2
СД 2-го типа	0
ожирение	13,2
остеопороз	5,3
Общий тестостерон, нмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,7 [15,8; 22,6]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,3 [22,6; 28,1]

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены как %, если не указано иначе. ЦНС – центральная нервная система; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; АГ – артериальная гипертензия.

Пациенты с гипогонадизмом по сравнению с лицами с нормальным уровнем тестостерона реже имели в клинической картине СКВ поражение суставов (20,0 и 72,8%; $p=0,02$), получали более высокие дозы преднизолона (медиана – 15,0 [12,5; 20,0] и 10,0 [5,0; 10,0] мг/сут; $p=0,021$) и реже принимали ГКХ (40,0 и 81,8%; $p=0,04$). Кроме того, у них выявлен больший индекс массы тела – ИМТ (медиана – 28,7 [28,0; 31,7] и 24,3 [22,4; 27,8] кг/м²; $p=0,021$) и чаще отмечалась АГ (80,0 и 27,3%; $p=0,021$). По данным лабораторных исследований у пациентов со сниженным уровнем тестостерона определялись более высокое число лейкоцитов в крови (медиана – $8,1 \cdot 10^9$ /л [6,8; 9,5] и $5,0 \cdot 10^9$ /л [4,0; 6,8]; $p=0,015$), а также больший уровень суточной протеинурии (4,5 [2,3; 5,65] и 0,07 [0,04; 0,22] г/л; соответственно; $p=0,028$).

Обсуждение. Связь между уровнем андрогенов и некоторыми ревматическими заболеваниями отмечена в ряде исследований. Так, гипогонадизм у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, был ассоциирован с повышенным риском развития как ревматоидного артрита (относительный риск, ОР 1,31; 95% доверительный интервал, ДИ 1,22–1,44), так и СКВ (ОР 1,58; 95% ДИ 1,28–1,94) [10]. Показана обратная связь между уровнем тестостерона и содержанием некоторых провоспалительных цитокинов, а также активацией путей аутовоспаления [11, 12].

В настоящем исследовании выявлена относительно низкая частота дефицита тестостерона при СКВ по сравнению с таковой при других ИВРЗ [13], что может быть обусловлено относительно молодым возрастом пациентов. Также отмечены некоторые клинические особенности больных СКВ со сниженным уровнем тестостерона. В частности, мужчины с дефицитом тестостерона имели более высокий ИМТ, получали более высокие дозы преднизолона, а также чаще страдали АГ. У них реже встречалось поражение суставов в рамках СКВ, и они значимо реже принимали

ГКХ. Важным результатом является также наличие более выраженной протеинурии при сниженном уровне тестостерона в отсутствие значимых различий в скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это свидетельствует о том, что в данном случае сниженная функция почек не влияет на уровень тестостерона.

Воздействие половых гормонов на СКВ у мужчин изучалось в работе N.I. Stahl и J.L. Decker [14], в которой уча-

знаков применялся критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Частота дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 13,2%. Были отмечены значимые корреляции уровня общего тестостерона с дозой преднизолона ($r=-0,56$; $p < 0,001$), уровнем гемоглобина ($r=0,40$; $p=0,012$) и гематокрита ($r=0,48$; $p=0,002$), а также с СОЭ ($r=-0,39$; $p=0,017$; табл. 3).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнение групп пациентов с нормальным и сниженным уровнем тестостерона по основным количественным показателям
Table 2. Comparison of groups of patients with normal and reduced testosterone level with regard to basic quantitative indicators

Показатель	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=5)	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=33)	p
Общий тестостерон, нмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,6 [6,5; 7,9]	19,7 [17,9; 24,0]	<0,001
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45,0 [35,0; 46,0]	34,0 [25,0; 44,0]	0,2
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [2,0; 14,0]	6,0 [4,0; 10,0]	0,8
Активность по SLEDAI-2K:			
низкая (1–4)	60,0	39,4	0,2
умеренная (5–10)	0	39,4	
высокая (>10)	40,0	21,2	
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 15,0]	6,0 [4,0; 9,0]	0,9
SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,25; 1,75]	1,0 [0,25; 2,75]	0,8
Поражение кожи	40,0	60,6	0,4
Поражение слизистых оболочек	0,0	21,2	0,3
Алопеция	20,0	24,2	0,8
Поражение суставов	20,0	72,3	0,02
Плеврит	20,0	15,2	0,8
Перикардит	40,0	36,4	0,9
Нефрит	40,0	45,5	0,8
Поражение ЦНС	0	9,1	0,5
Кумбс+ анемия	0	21,9	0,2
Лейкопения	60,0	57,6	0,9
Тромбоцитопения	60,0	21,2	0,066
Иммунологические нарушения	100,0	90,6	0,5
Лихорадка	40,0	24,2	0,5
Терапия СКВ:			
преднизолон	100,0	87,9	0,4
доза преднизолона, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [12,5; 20,0]	10,0 [5,0; 10,0]	0,037
ГКХ	40,0	81,8	0,040
БПВП	40,0	45,5	0,8
ГИБП	40,0	45,5	0,8
Сопутствующие заболевания:			
АГ	80,0	27,3	0,021
СД 2-го типа	0,0	0,0	1,0
ожирение	40,0	9,1	0,055
остеопороз	0,0	6,1	0,6
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,7 [28,0; 31,7]	24,3 [22,4; 27,8]	0,021
Общий анализ крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
гемоглобин, г/л	136,0 [99,0; 161,0]	146,0 [132,0; 159,0]	0,6
число лейкоцитов, ·10 ⁹ /л	8,1 [6,8; 9,5]	5,0 [4,0; 6,8]	0,015
число тромбоцитов, ·10 ⁹ /л	196,0 [190,0; 341,0]	232,0 [187,0; 266,0]	1,0
СОЭ, мм/ч	20,0 [7,0; 26,0]	11,0 [2,0; 20,0]	0,4
Биохимический анализ крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
глюкоза, ммоль/л	5,53 [4,5; 5,89]	4,91 [4,5; 5,26]	0,4
креатинин, мкмоль/л	88,0 [88,0; 138,0]	83,0 [72,0; 94,0]	0,1
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м ²	103,0 [60,0; 113,0]	114,0 [92,0; 124,0]	0,1
мочевая кислота, мкмоль/л	387,0 [354,0; 391,0]	345,0 [298,0; 376,0]	0,3
общий холестерин, ммоль/л	5,64 [5,13; 6,2]	4,43 [3,78; 5,55]	0,1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Показатель	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=5)	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=33)	p
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [2,0; 12,3]	2,1 [0,7; 6,6]	0,6
Титр АНФ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1560,0 [1420,0; 2060,0]	1280,0 [640,0; 2560,0]	0,6
Анти-ДНК, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	132,0 [24,9; 335,0]	203,5 [19,1; 549,5]	0,7
Суточный белок мочи, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,3; 5,65]	0,07 [0,04; 0,22]	0,028
Число эритроцитов в моче, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	137,5 [18,8; 250,0]	0,0 [0,0; 10,0]	0,06

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые межгрупповые различия. Здесь и в табл. 3; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-ДНК – антитела к ДНК.

Таблица 3. Корреляция количественных показателей с уровнем тестостерона
Table 3. Correlation of quantitative indicators with testosterone levels

Показатель	r	p
Возраст	0,07	0,7
Длительность заболевания, годы	0,18	0,3
Активность по SLEDAI-2K	0,21	0,2
SLICC	-0,10	0,7
Доза преднизолона	-0,56	<0,001
ИМТ	-0,2	0,2
Гемоглобин	0,40	0,012
Гематокрит	0,48	0,002
Число лейкоцитов	-0,3	0,066
Число тромбоцитов	-0,01	0,9
СОЭ	-0,39	0,017
Глюкоза	-0,17	0,3
Креатинин	-0,18	0,3
СКФ (CKD-EPI)	0,11	0,5
Мочевая кислота	-0,12	0,5
Общий холестерин	-0,17	0,3
СРБ	-0,25	0,2
Титр АНФ	0,04	0,8
Анти-ДНК	0,07	0,6
Суточный белок мочи	-0,08	0,6
Число эритроцитов в моче	-0,13	0,4
Число лейкоцитов в моче	-0,04	0,8

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые корреляции.

ствовавали 12 мужчин с клинически активной СКВ в возрасте от 22 до 60 лет (средний возраст – 37,5 года, средняя длительность заболевания – 1,9 года). Было показано, что по уровню тестостерона эти пациенты значимо не отличались

от здоровых лиц контрольной группы. При этом не выявлено корреляции уровня тестостерона с дозой преднизолона и активностью СКВ. В другом исследовании снижение уровня тестостерона было зафиксировано лишь у 1, а повышение уровня эстрадиола – у 4 из 16 мужчин с СКВ в возрасте 18–66 лет, не имевших аномалий по половым хромосомам, 5 из которых получали терапию глюкокортикоидами (ГК) [15]. В исследование М.Н. Miller и соавт. [16] было включено 49 мужчин с СКВ 20–75 лет (средний возраст – 45 лет, средняя длительность СКВ – 68 мес), из них 35 находились на терапии ГК. Снижение уровня тестостерона выявлено у 25 (51,0%) больных, из которых 24 получали ГК. Повышенный уровень эстрогена определялся в 20,4%, а эстрадиола – в 36,7% наблюдений. Следует отметить, что в этом исследовании 44% пациентов имели поражение почек, а нарушение функции почек сопровождается снижением уровня тестостерона. Кроме того, поскольку исследование проводилось в 80-х годах прошлого века, когда диагноз СКВ устанавливался далеко не во всех случаях, а в основном при ярко выраженной клинической картине и более тяжелом течении, это может объяснять большую частоту снижения концентрации тестостерона в данной работе.

В более крупном исследовании, в котором участвовал 71 мужчина с СКВ в возрасте 19–79 лет (средний возраст – 49 лет), установлено, что по сравнению с контрольной группой больные СКВ характеризовались значимо более высоким средним уровнем ЛГ и чаще имели сниженный уровень биологически активного тестостерона. В то же время по уровню общего тестостерона, как и по частоте его снижения <10,0 нмоль/л (32,4%), они значимо не отличались от группы контроля [17]. Текущая доза преднизолона, как и в нашем исследовании, значимо отрицательно коррелировала с уровнем и общего ($r=-0,39$; $p<0,001$), и свободного ($r=-0,36$; $p=0,03$) тестостерона. Кроме того, применение циклофосамида (ЦФ) в течение последнего года сопровождалось более низкими показателями биологически активного тестостерона, чем у пациентов с СКВ, которые его не получали. Таким образом, показано негативное влияние на уровень тестостерона не только преднизолона, но и недавнего применения ЦФ. С учетом представленных данных можно полагать, что гонадотоксичный эффект ЦФ в отношении синтеза тестостерона, вероятно, является обратимым. Известно дозозависимое влияние ЦФ на репродуктивные органы, однако оно изучалось преимущественно у женщин. Так, отмечено токсическое воздействие ЦФ преимущественно на развивающиеся фолликулы яичников у женщин [18]. Влияние ЦФ на гонады у мужчин описано в рамках нару-

шения сперматогенеза [19], в то время как мы не встретили в литературе данных о его эффектах в отношении тестостерон-продуцирующей функции.

Наиболее близкой по дизайну к нашему исследованию является публикация С.С. Mok и С.С. Lau [20]. В эту работу было включено 35 мужчин с СКВ в возрасте 17–71 года (средний возраст — $40,1 \pm 2,3$ года), снижение уровня тестостерона $<12,0$ нмоль/л было выявлено в 16,7% случаев. Пациенты с СКВ имели сопоставимый уровень тестостерона с пациентами контрольной группы, однако значимо более высокие уровни гонадотропинов и пролактина. Группы пациентов с нормальным и сниженным уровнем тестостерона не различались по длительности, активности заболевания, числу и тяжести обострений, однако у пациентов с гипогонадизмом чаще имелись серозит и поражение ЦНС. Наблюдалась тенденция к значимо более низкому уровню тестостерона у пациентов с активной СКВ по сравнению с пациентами с клинической ремиссией ($10,9 \pm 1,3$ vs $14,1 \pm 0,99$; $p=0,07$). Текущее применение ГК не сопровождалось значимо более низким содержанием тестостерона.

Некоторые авторы объясняют нарушение баланса половых гормонов при СКВ избыточной активностью фермента ароматазы, превращающего андрогены в эстрогены. Так, у 15 пациентов с СКВ (из них 6 мужчин), средний возраст которых составлял $30,2 \pm 2,5$ года, а средняя длительность заболевания — $6,5 \pm 1,3$ года, не получавших на момент включения ГК, уровень тестостерона был ниже, а уровень эстрогенов — выше (как у мужчин, так и у женщин) по сравнению с контрольными группами. Активность ароматазы в общей выборке была сопоставима с таковой в группе контроля, однако в подгруппе с низкой и умеренной активностью СКВ она оказалась значимо выше [21].

В конце XX в. даже предпринимались попытки назначения андрогенов с целью улучшения течения СКВ. Так, 9 мужчинам с СКВ (средний возраст — 30,6 года), нуждавшимся в усилении противоревматической терапии, проводилось лечение эфиром тестостерона в течение 4 нед с последующей оценкой через 1 мес после окончания терапии [22]. На фоне применения препарата отмечалось значимое снижение СОЭ, возрастание числа Т-лимфоцитов и снижение числа В-лимфо-

цитов. У большинства пациентов выявлено значимое снижение уровня СРБ. Наблюдалось уменьшение выраженности суставной патологии, некоторое улучшение кожных изменений (бабочки), синдрома Рейно, а также снижение протеинурии, что согласуется с полученными нами данными о связи между сниженным уровнем тестостерона и протеинурией.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов о влиянии дозы преднизолона на уровень тестостерона, но отличие состоит в том, мы наблюдали более частое наличие метаболических нарушений у пациентов с СКВ и гипогонадизмом. Меньшая частота приема ГКХ при сниженном уровне тестостерона требует дальнейшего изучения с точки зрения возможного протективного эффекта данного препарата. Выявленные корреляции концентрации тестостерона с уровнем гемоглобина и гематокрита соответствуют ранее полученным данным при обследовании лиц без ИВРЗ и могут быть обусловлены активирующим влиянием тестостерона на синтез эритропоэтина [23]. Особенности клинической картины СКВ (более редкое поражение суставов и более выраженная протеинурия) требуют дальнейшего подтверждения на более крупной выборке пациентов.

Ограничением нашего исследования является малый размер выборки, с чем может быть связано в том числе отсутствие корреляции уровня тестостерона с ИМТ и выраженностью протеинурии при наличии межгрупповой значимой разницы по данным показателям. В последующем мы планируем увеличить размер выборки до 80–100 пациентов с повторной оценкой показателей. Кроме того, не проводилось определение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и гонадотропинов, что будет следующим этапом работы. Не определялся также уровень тиреотропного гормона и пролактина, при повышении которого могут появляться лабораторные и клинические признаки гипогонадизма.

Заключение. Показана связь между уровнем тестостерона и дозой преднизолона у мужчин с СКВ. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма не были связаны с течением и активностью СКВ, однако дефицит тестостерона сопровождался наличием кардиометаболических нарушений, а также более выраженной протеинурией и более редким вовлечением суставов.

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, Solov'ev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397–412. (In Russ.)].
2. Christou EAA, Banos A, Kosmara D, et al. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):3–10. doi: 10.1177/0961203318815768. Epub 2018 Dec 1.
3. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Nov;16(11):628–644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4. Epub 2020 Oct 2.
4. Клюквина НГ. Системная красная волчанка у мужчин: клиника, течение, исходы. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2010. 52 с. [Klyukvina NG. Systemic lupus erythematosus in men: clinic, course, outcomes. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2010. 52 p.]
5. Фоломеев МЮ, Мирочицкий СН, Алекберова ЗС. Особенности течения системной красной волчанки у мужчин. Терапевтический архив. 1981;53(7):30–33. [Folomeev MYu, Marochitskii SN, Alekberova ZS. Clinical course of systemic lupus erythematosus in the male. *Terapevticheskii arkhiv*. 1981;53(7):30–33. (In Russ.)].
6. Folomeev M, Kosheleva N, Alekberova Z. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome — a case report from the USSR. *J Rheumatol*. 1991 Jun;18(6):940–1.
7. Lavalley C, Loyo E, Paniagua R, et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987 Apr;14(2):268–72.
8. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». Ожирение и метаболизм. 2021;18(4):496–507. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian clinical practice guidelines «Male hypogonadism». *Ozhirenie i metabolismm*. 2021;18(4):496–507. (In Russ.)].
9. Паневин ТС, Роживанов ПВ, Насонов ЕЛ. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. Терапевтический архив. 2023;95(5):429–433.

- [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2023;95(5):429–433 (In Russ.)].
10. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016 Dec;35(12):2983–2987. doi: 10.1007/s10067-016-3330-x. Epub 2016 Jun 20.
11. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3313–8. doi: 10.1210/jc.2003-031069.
12. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jun;1069:391–400. doi: 10.1196/annals.1351.037.
13. Паневин ТС, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ и др. Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2024; 96(5): 486–493.
- [Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, et al. Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2024; 96(5):486–493. (In Russ.)].
14. Stahl NI, Decker JL. Androgenic status of males with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1978 Jul-Aug;21(6):665–8. doi: 10.1002/art.1780210609.
15. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, et al. Systemic lupus erythematosus in men. Genetic and endocrine features. *Arch Intern Med*. 1982 Oct;142(10):1813–5.
16. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Sep;62(5):327–34. doi: 10.1097/00005792-198309000-00005.
17. Arnaud L, Nordin A, Lundholm H, et al. Effect of Corticosteroids and Cyclophosphamide on Sex Hormone Profiles in Male Patients With Systemic Lupus Erythematosus or Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jun;69(6):1272–1279. doi: 10.1002/art.40057. Epub 2017 May 4.
18. Шабанова СШ, Ананьева ЛП, Алекберова ЗС. Терапия циклофосфаном и овариальная недостаточность у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2003; 41(3):63–67.
- [Shabanova SSH, Anan'eva LP, Alekberova ZS. Cyclophosphan therapy and ovarian insufficiency in pts with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003; 41(3):63–67. (In Russ.)].
19. Masala A, Faedda R, Alagna S, et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med*. 1997 Feb 15;126(4):292–5. doi: 10.7326/0003-4819-126-4-199702150-00005.
20. Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(4):252–7. doi: 10.1191/096120300680198926.
21. Folomeev M, Dougados M, Beaune J, et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1992 May;1(3):191–5. doi: 10.1177/096120339200100312.
22. Фоломеев МЮ, Полинцев ЮВ. Применение андрогенов в комплексном лечении мужчин, больных системной красной волчанкой. *Ревматология*. 1986;(4):24–26. [Folomeev MYu, Polyntsev YuV. Use of androgens in the complex treatment of men with systemic lupus erythematosus. *Revmatologiya*. 1986;(4):24–26. (In Russ.)].
23. Zheng Z, Pan J, Liu M, et al. Anemia and testosterone deficiency risk: insights from NHANES data analysis and a Mendelian randomization analysis. *Aging Male*. 2024 Dec; 27(1):2346312. doi: 10.1080/13685538.2024.2346312. Epub 2024 Apr 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.01.2025/05.03.2025/07.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Изучение иммунопатологии и подходы к терапии при системных ревматических заболеваниях» №125020501434–1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of the basic scientific topic “Immunopathology and therapeutic approaches in systemic rheumatic diseases” №125020501434–1.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

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

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

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

Коморбидная патология у пациентов с поздней стадией анкилозирующего спондилита

Юшина Е.С.^{1,2}, Зонова Е.В.^{1,2}, Лукша Е.Б.^{1,3}, Орлов Д.Н.²,
Рерих В.В.^{1,4}, Кокшарова В.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

²ГАУЗ Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника №1», Городской центр клинической иммунологии, Новосибирск; ³ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», Новосибирск; ⁴ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск

¹Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ²Россия, 630005, Новосибирск, ул. Ольги Жилиной, 73;

³Россия, 630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6, стр. 7/1; ⁴Россия, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Цель исследования — изучить частоту и особенности коморбидных заболеваний у пациентов с поздней стадией анкилозирующего спондилита (АС).

Материал и методы. В исследование включено 40 мужчин 33–67 лет с поздней стадией АС (основная группа) и 40 пациентов кардиологического профиля (контрольная группа). У пациентов основной группы изучены клинические характеристики АС. Кроме того, пациентам обеих групп для оценки состояния сердечно-сосудистой системы выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) и УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА).

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил $49,90 \pm 9,44$ года, средняя длительность заболевания — $24,07 \pm 9,72$ года. Гипертонической болезнью (ГБ) страдали 85% пациентов, в основном регистрировались 1-я и 2-я степени артериальной гипертензии (по 37,5%). Индекс массы тела >25 кг/м² выявлен у 55,0% ($n=22$) пациентов с превалированием I–II степени ожирения (30,0%, $n=12$). Гиперхолестеринемия имела у 62,5% пациентов, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности — у 57,5%. Частота сахарного диабета (СД) составила 10%. СД 2-го типа и LADA-диабет встречались в соотношении 1:1 (по 5,0%). Результаты ЭхоКГ и УЗИ БЦА в основной и контрольной группах статистически значимо не различались.

Заключение. ГБ и метаболические расстройства занимают ведущее место среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных со стабильной деформацией позвоночника, которая может рассматриваться как дополнительный фактор риска ССЗ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки кардиологического риска на раннем этапе АС для профилактики развития ССЗ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; поздняя стадия; кифоз; деформация позвоночника; сердечно-сосудистые заболевания; артериальная гипертензия; метаболические расстройства.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Юшина ЕС, Зонова ЕВ, Лукша ЕБ, Орлов ДН, Рерих ВВ, Кокшарова ВН. Коморбидная патология у пациентов с поздней стадией анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2025;19(2):70–77. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-70-77

Comorbid pathology in patients with late-stage ankylosing spondylitis

Yushina E.S.^{1,2}, Zonova E.V.^{1,2}, Luksha E.B.^{1,3}, Orlov D.N.², Rerikh V.V.^{1,4}, Koksharova V.N.²

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²City Clinical Polyclinic №1, City Center for Clinical Immunology, Novosibirsk; ³City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk; ⁴Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Y. L. Tsivyan, Novosibirsk

¹52, Krasniy Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ²73, Olgi Zhilinoy Street, Novosibirsk 630005, Russia;

³6, Zaleskogo Street, Build. 7/1, Novosibirsk 630047, Russia; ⁴17, Frunze Street, Novosibirsk, 630091, Russia

Objective: to investigate the frequency and characteristics of comorbid diseases in patients with late-stage ankylosing spondylitis (AS).

Material and methods. The study includes 40 men aged 33–67 with late-stage AS (main group) and 40 patients with a cardiovascular conditions (control group). We analyzed clinical characteristics of AS in patients of the main group. In addition, echocardiography (EcoCG) and ultrasound of brachiocephalic arteries (BCA) were done in patients of both groups to assess patients' cardiovascular condition.

Results and discussion. The mean age of the patients was 49.90 ± 9.44 years, and the mean duration of the disease was 24.07 ± 9.72 years. 85% of patients suffered from arterial hypertension (AH), mainly grade 1 and 2 (37.5% each). Body mass index >25 kg/m² was found in 55.0% ($n=22$) of patients, predominantly grade 1 and 2 (30.0%, $n=12$). Hypercholesterolemia was found in 62.5% of patients and an increase in low-density lipoprotein cholesterol in 57.5%. The incidence of diabetes mellitus (DM) was 10%. DM type 2 and LADA were found in a ratio of 1:1 (5.0% each). The differences in results of EcoCG and BCA ultrasound in the main and control group were not statistically significant.

Conclusion. AH and metabolic disorders occupy the leading place among cardiovascular diseases (CVD) in patients with stable spinal deformity,

which can be considered as an additional risk factor for CVD. The data obtained indicate the need to assess cardiovascular risks at an early stage of AS to prevent CVD.

Keywords: ankylosing spondylitis; late-stage; kyphosis; spinal deformity; cardiovascular disease; arterial hypertension; metabolic disorders.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Yushina ES, Zonova EV, Luksha EB, Orlov DN, Rerikh VV, Koksharova VN. Comorbid pathology in patients with late-stage ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):70–77. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-70-77

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Характерной его чертой является прогрессирующее течение за счет новообразования костной ткани, что проявляется ростом энтезофитов, синдесмофитов и/или анкилозированием суставов и приводит к функциональным нарушениям, инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни [2].

Наличие рентгенологических признаков достоверного сакроилита — СИ (двусторонний $\geq$ II стадии или односторонний $\geq$ III стадии) при оценке по Kellgren и синдесмофитов свидетельствует о формировании поздней стадии АС [3], при которой в большинстве случаев возникают деформации позвоночника (исчезновение поясничного лордоза или увеличение шейно-грудного кифоза) [4]. Есть данные о предположительном негативном влиянии гиперкифоза на работу дыхательной и сердечно-сосудистой (ССС) систем [5, 6].

Пациенты с АС имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с общей популяцией [7], а общая смертность у больных со СпА в 1,6–1,9 раза превышает популяционную; летальность от ССЗ на 20–40% выше популяционной у пациентов со СпА, в частности с АС [8]. Гипертоническая болезнь (ГБ) занимает первое место среди традиционных факторов риска ССЗ у пациентов со СпА (33,5%; 95% доверительный интервал, ДИ 32–35), курение — второе (29,3%; 95 % ДИ 27,9–30,7) [9].

Системное воспаление с повышенным уровнем СРБ ведет к прогрессированию атеросклероза при АС [10, 11]. Начальные атеросклеротические изменения оцениваются по толщине комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (СА) с помощью УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА) [12].

Первой линией терапии при АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [13]. Их влияние на кардиологическую патологию остается спорным, так как НПВП увеличивают риск развития ССЗ [14]. В то же время в канадском и норвежском исследованиях выявлено повы-

шение смертности пациентов с АС, не использовавших НПВП [15, 16], что указывает на неблагоприятный исход воспаления, превышающий возможные негативные последствия при применении этих препаратов.

До сих пор не разработано рекомендаций по лечению и профилактике ССЗ при АС.

Цель исследования — изучить частоту и особенности коморбидных заболеваний у пациентов с поздней стадией АС.

Материал и методы. В исследование включено 40 мужчин с поздней стадией АС (основная группа). Все они наблюдались в Городском центре клинической иммунологии при ГАУЗ Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника №1» (клиническая база ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России) и удовлетворяли модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., поздняя стадия АС диагностирована в соответствии с рентгенологической картиной [17].

Все больные подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

С 2022 по 2024 г. были проведены следующие этапы исследования: сбор данных анамнеза, касающихся АС; объективный осмотр с измерением роста, массы тела, окружности талии, уровня артериального давления и оценкой индекса активности АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS), Батского индекса активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI), Батского метрولوجического индекса АС (Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index, BASMI), Батского функционального индекса АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), индекса массы тела (ИМТ); оценка статуса пациентов кардиологом; лабораторные исследования (общий анализ крови с определением СОЭ, липидный профиль, уровень СРБ); эхокардиография (ЭхоКГ); УЗИ БЦА.

Средний возраст больных составил $49,90 \pm 9,44$ года (33–67 лет), средняя длительность заболевания — $24,07 \pm 9,72$ года. Медиана возраста дебюта АС — 24,50 [20,00; 30,00] года, средний возраст установления диагноза — $37,80 \pm 13,05$ года, время от начала заболевания до его диагностики — 8,00 [2,00; 12,25] лет. Более подробная характеристика основной группы представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с поздней стадией АС
Table 1. General characteristics of patients in the late-stage of AS

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	$49,90 \pm 9,44$
Длительность заболевания, годы, $M \pm SD$	$24,07 \pm 9,72$
Возраст дебюта, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	24,50 [20,00; 30,00]
Возраст установления диагноза, годы, $M \pm SD$	$37,80 \pm 13,05$
Время от дебюта до диагностики заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,00 [2,00; 12,25]

Показатель	Значение
HLA-B27, n (%): отрицательный положительный не определен	4 (10,0) 33 (82,5) 3 (7,5)
Стадия СИ, n (%): II III IV	8 (20,0) 14 (35,0) 18 (45,0)
Дактилит, n (%)	5 (12,5)
Энтезит, n (%)	18 (45,0)
Псориаз, n (%)	3 (7,5)
Увеит, n (%)	16 (40,0)
Периферический артрит, n (%)	15 (37,5)
Коксит, n (%)	6 (15,0)
ВЗК, n (%)	1 (2,5)
Рост, м, M±SD	1,75±0,07
Масса тела, кг, M±SD	81,10±15,16
Расстояние «затылок-стена», см, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,00 [6,75; 17,00]
Расстояние «козелок-стена», см, Me [25-й; 75-й перцентили]	20,75 [17,75; 26,50]
Режим приема НПВП, n (%): ежедневно по требованию	17 (42,5) 23 (57,5)
БПВП (MT и/или сульфасалазин), n (%)	28 (70,0)
MT, n (%)	11 (27,5)
Сульфасалазин, n (%)	23 (57,5)
ASDAS, M±SD	2,46±0,91
ASDAS, n (%): <2,1 (низкая активность) ≥2,1 (высокая активность)	16 (40,0) 24 (60,0)
BASDAI, M±SD	3,71±1,45
BASDAI, n (%): <4,0 (низкая активность) ≥4,0 (высокая активность)	24 (60,0) 16 (40,0)
BASFI, M±SD	3,60±1,80
BASMI, M±SD	4,60±2,05
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,90 [3,21; 14,22]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	13,00 [6,75; 21,62]

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; MT — метотрексат.

Контрольная группа состояла из 40 пациентов преимущественно кардиологического профиля с установленными ССЗ (ГБ, ишемическая болезнь сердца — ИБС, — фибрилляция предсердий — ФП), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы, которым также были проведены ЭхоКГ и УЗИ БЦА (табл. 2).

Протокол настоящей работы основан на диссертационном исследовании, одобренном локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№147 от 17.10.2022).

Статистический анализ данных выполнен с помощью StatTech v. 4.4.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Общая характеристика пациентов контрольной группы (n=40)

Table 2. General characteristics of patients in the control group (n=40)

Показатель	Значение
Возраст, годы, M±SD	49,75±9,56
Стадия ГБ:	
I	13 (32,5)
II	22 (55,0)
III	5 (12,5)
Степень АГ:	
1-я	23 (57,5)
2-я	14 (35,0)
3-я	3 (7,5)
ИБС	5 (12,5)
ФП	2 (5,0)
СД 2-го типа	5 (12,5)
Ожирение:	
норма	6 (15,0)
избыточная масса тела	24 (60,0)
1–2-я степень	10 (25,0)
Факторы риска:	
курение	22 (55,0)
употребление алкоголя >20 ед/нед	8 (20,0)
наличие семейного анамнеза по ССЗ	26 (65,0)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

показатели оценивались на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении использовались средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD), при ненормальном – медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Категориальные данные представлены в абсолютных значениях и процентных долях. Сравнение двух групп по количественному показателю при ненормальном распределении выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При данных медицинской документации, у 35% (n=14) пациентов был установлен диагноз ГБ до проведения настоящего исследования (половина из них регулярно наблюдаются у кардиолога и получают терапию). Остальные пациенты либо не обладают высокой комплаентностью, либо вовсе не следуют рекомендациям кардиолога. ГБ страдали 85%: у 35% ГБ была выявлена ранее, у 50% – впервые; преобладали 1-я и 2-я степени АГ (по 37,5%; табл. 3). Частота острого нарушения кровообращения (ОНМК), ИБС, ФП – 7,5; 5,0 и 5,0% соответственно. Курили 45,0% пациентов. СД 2-го типа и LADA-диабет (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) встречались в соотношении 1:1 (по 5,0%). У 55,0% (n=22) пациентов с поздней стадией АС выявлен ИМТ >25 кг/м² с преобладанием I–II степени ожирения (30,0%, n=12). У 35,0% пациентов окружность талии составляла >94 см.

При анализе взаимосвязи активности заболевания (ASDAS, BASDAI) и воспалительных маркеров (СРБ, СОЭ)

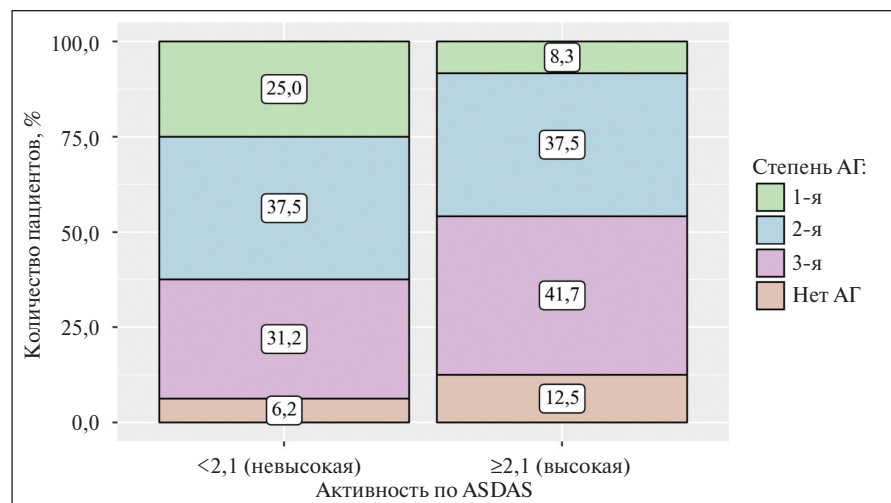
Таблица 3. Коморбидные состояния у пациентов с поздней стадией АС, n (%)

Table 3. Comorbid diseases in patients with late-stage AS, n (%)

Показатель	Значение
ГБ:	
нет	6 (15,0)
есть	34 (85,0)
Степень АГ:	
1-я	15 (37,5)
2-я	15 (37,5)
3-я	4 (10,0)
Нет АГ	6 (15,0)
Стадия АГ:	
I	5 (12,5)
II	19 (47,5)
III	10 (25,0)
Нет АГ	6 (15,0)
ОНМК в анамнезе:	
нет	37 (92,5)
есть	3 (7,5)
ИБС:	
нет	38 (95,0)
есть	2 (5,0)
ФП:	
нет	38 (95,0)
есть	2 (5,0)
СД:	
нет	36 (90,0)
LADA	2 (5,0)
2-го типа	2 (5,0)
Курение:	
нет	22 (55,0)
есть	18 (45,0)
Наследственность по ССЗ:	
нет/неизвестно	19 (47,5)
есть	21 (52,5)
Употребление алкоголя >20 ед/нед:	
нет	31 (77,5)
есть	9 (22,5)
ИМТ, кг/м ² :	
≤24,99	18 (45,0)
>25	22 (55,0)
Ожирение:	
норма	18 (45,0)
избыточная масса тела	10 (25,0)
I–II степени	12 (30,0)
Окружность талии, см:	
≤94	26 (65,0)
>94	14 (35,0)

с риском ССЗ не получено статистически значимых результатов ($p < 0,05$), что можно объяснить небольшим размером выборки. Отмечалась тенденция к повышению степени АГ при высокой активности по ASDAS (см. рисунок).

Гиперхолестеринемия выявлена у 62,5% пациентов, гипертриглицеридемия – у 15%, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – у 57,5%, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плот-



Степень АГ в зависимости от активности заболевания по ASDAS ($p=0,488$)
 AH grade depending on the activity of the disease according to ASDAS ($p=0,488$)

Таблица 4. Холестериновый профиль у пациентов с поздней стадией АС
 Table 4. Cholesterol profile in patients with late-stage AS

Показатель	Значение
ХС, ммоль/л, $M \pm SD$	5,39 $\pm$ 0,98
ХС, ммоль/л, n (%):	
<5,0	15 (37,5)
≥5,0	25 (62,5)
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,04 [0,85; 1,44]
ТГ, ммоль/л, n (%):	
<1,7	34 (85,0)
≥1,7	6 (15,0)
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,33 [1,14; 1,62]
ХС ЛПВП, ммоль/л, n (%):	
<1,0	4 (10,0)
≥1,0	36 (90,0)
ХС ЛПНП, ммоль/л, $M \pm SD$	3,43 $\pm$ 0,89
ХС ЛПНП, ммоль/л, n (%):	
<3,0	17 (42,5)
≥3,0	23 (57,5)
АИ, $M \pm SD$	3,15 $\pm$ 1,31
АИ, n (%):	
<3,5	25 (62,5)
≥3,5	15 (37,5)

Примечание. ХС — холестерин; ТГ — триглицериды.

ности (ХС ЛПВП) — у 10%. Атерогенный индекс (АИ) $\geq 3,5$ ммоль/л отмечался у 37,5% пациентов с поздней стадией АС (табл. 4). Известно, что лишь 15% ($n=6$) пациентов регулярно принимают гиполипидемическую терапию.

Результаты ЭхоКГ и УЗИ БЦА у пациентов с поздней стадией АС и у пациентов контрольной группы (с достоверным сопутствующим ССЗ) отличались от показателей у здоровых лиц. При этом не выявлено статистически значимых различий по следующим параметрам: расширение аорты, пролапс митрального клапана, диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ). Не обнаружено значимых различий в показателях работы левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), ударный объем (УО) и индекс массы миокарда левого желу-

дочка (ИММЛЖ), что указывает на сопоставимую выраженность изменений ССС у пациентов обеих групп. Однако в контрольной группе статистически значимое снижение функции ЛЖ отражали следующие показатели: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ; табл. 5).

По данным УЗИ БЦА пациенты основной и контрольной групп не различались по толщине КИМ и наличию атеросклеротических бляшек в общих СА ($p>0,05$).

Обсуждение. В структуре ССЗ первое место занимала ГБ (85%). До начала исследования диагноз ГБ имелся у 35% пациентов с АС, остальные 50% не обращались к профильному специалисту и не знали о наличии у них ССЗ, что говорит о запоздалой диагностике этой патологии у больных АС.

Такие состояния, как ОНМК, ИБС, ФП, в нашем исследовании наблюдались значительно реже (7,5; 5,0 и 5,0% соответственно), но несколько чаще, чем в других работах [9, 18]. Известно, что курение — фактор риска как ССЗ, так и прогрессирования АС. Частота курения у наших пациентов составила 45%, что может соответствовать данным исследования COMOSPA, в котором распространенность курения достигала 6–44% [9], этот показатель примерно в 2 раза меньше числа пациентов с поздней стадией АС, страдающих ГБ, в настоящем исследовании.

Ни у одного из наших пациентов на момент дебюта АС не было диагностировано какое-либо ССЗ. Однако спрогнозировать, в каком возрасте возникло бы то или иное ССЗ у пациентов в отсутствие АС, довольно трудно. Для этого необходимы наблюдательные исследования.

На фоне воспалительного процесса при АС могут развиваться коморбидные состояния, в частности ССЗ [19]. Ряд работ подтверждает связь высокой активности АС с возникновением ССЗ. Исследователи из Гонконга продемонстрировали влияние активности заболевания (увеличение BASDAI, СОЭ ≥ 20 мм/ч) на более высокий риск развития ССЗ [20]. Итальянские ученые выявили сильную корреляцию персистирующего высокого значения СРБ и длительно сохраняющейся высокой активности АС (ASDAS $\geq 2,1$ или BASDAI ≥ 4) с возникновением ССЗ [21]. В нашем исследовании также была отмечена тенденция к усугублению течения АГ при высокой активности заболевания по ASDAS. Но для получения более достоверных результатов требуется наблюдение большей выборки пациентов. Приведенные данные подтверждают взаимосвязь высокого уровня воспалительной активности АС с риском раз-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Сравнение параметров ЭхоКГ у пациентов с поздней стадией АС и пациентов контрольной группы
Table 5. Comparison of echocardiography parameters in patients with late-stage AS and patients in the control group

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Расширение аорты, n (%):			
нет	36 (90,0)	38 (95,0)	0,675
есть	4 (10,0)	2 (5,0)	
Пролапс митрального клапана, n (%):			
нет	32 (80,0)	38 (95,0)	0,087
есть	8 (20,0)	2 (5,0)	
ДДЛЖ, n (%):			
нет	29 (72,5)	23 (57,5)	0,302
1-я степень	9 (22,5)	16 (40,0)	
2-я степень	1 (2,5)	1 (2,5)	
определение функции ЛЖ затруднено	1 (2,5)	0 (0,0)	
КДР, см, М±SD	5,01±0,42	5,11±0,36	0,239
КСР, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,22 [3,05; 3,35]	3,25 [3,08; 3,54]	0,154
КДО, мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	78,00 [72,75; 81,25]	85,50 [76,75; 103,00]	0,003*
КСО, мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,00 [25,00; 28,50]	31,00 [27,75; 36,25]	<0,001*
УО, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51,00 [47,00; 54,25]	53,50 [49,00; 66,00]	0,060
ФВ, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	66,00 [63,00; 67,00]	64,00 [59,00; 66,25]	0,024*
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	86,00 [78,00; 95,00]	88,00 [80,75; 98,00]	0,242

Примечание. * — статистически значимые различия.

вития ССЗ. Возможно, прогрессирование АГ является следствием длительного влияния высокой активности АС, а не текущего воспаления на момент исследования.

Обращает на себя внимание высокая частота дислипидемии в нашем исследовании: повышение уровня ХС отмечено у 62,5% больных, повышение уровня ЛПНП — у 57,5%. В работе Д.А. Поддубного и А.П. Реброва [22] гиперхолестеринемия и повышение содержания ЛПНП наблюдались у меньшего числа больных (у 13 и 22% соответственно), что может объясняться более молодым возрастом исследуемой выборки (средний возраст — 39,1±9,5 года, 96% мужчин), в отличие от наших пациентов с поздней стадией АС (средний возраст — 49,90±9,44 года, 100% мужчин). Зарубежные авторы [23, 24] у пациентов преимущественно мужского пола выявили более низкий уровень ХС и ЛПНП, чем в настоящем исследовании, что, вероятно, обусловлено разницей в возрасте и/или, предположительно, более выраженной приверженностью приему гиполипидемической терапии. Отметим, что анализ частоты дислипидемии исключительно у пациентов с поздней стадией АС ранее не проводился.

Среди наших пациентов СД страдали 10%, у половины из них имелась редкая форма — LADA-диабет. Распространенность СД в других исследованиях составила 7–8,8% [9, 25]. Прямая связь между LADA-диабетом и АС пока не обнаружена, однако получены данные о связи СД 1-го типа с АС [26]. В 2022 г. Американской диабетической ассоциацией LADA-диабет был признан формой СД 1-го типа [27]. Таким образом, общие признаки СД 1-го типа и LADA-диабета могут свидетельствовать о наличии возможной ассоциации между LADA-диабетом и АС.

Недавнее исследование показало, что пациенты с АС имеют избыточную массу тела: ожирение отмечено в 22%

случаев, избыточная масса тела — в 37% [28]. В настоящей работе пациентов с ожирением I–II степени было больше, чем с избыточной массой тела (30 и 25% соответственно), а у 35% больных окружность талии превышала норму (94 см). Ввиду функциональных ограничений и имеющихся деформаций при поздней стадии АС могут развиваться более выраженные гиподинамия и увеличение массы тела по сравнению с общей популяцией больных АС. Также есть данные, подтверждающие связь ожирения с активностью АС [29, 30]. Таким образом, повышенная масса тела является дополнительным фактором риска высокой активности и прогрессирования заболевания. В качестве одной из причин связи между увеличением массы тела и активностью АС рассматривается инсулинорезистентность [31].

Известно, что на поздней стадии АС может формироваться шейно-грудной кифоз. В исследовании М.Е. Вагатай и соавт. [32] у лиц с ожирением без АС грудной кифоз (Т₁–V₁) оказался более выраженным, чем у лиц без АС с нормальной массой тела. Увеличение шейно-грудного кифоза при ожирении объясняется биомеханической адаптацией для поддержания центра тяжести в переднезаднем направлении. Однако нет данных о механизме увеличения объема талии при формировании кифоза. Возможно, это связано с изменением наклона оси позвоночника и опущением уровня грудной клетки. Изменение оси позвоночника, которое может происходить на поздних стадиях АС, вероятно, влияет на работу внутренних органов. По данным Н. Агима и соавт. [33], сагиттальная вертикальная ось была значительно смещена вперед у пациентов с ГБ по сравнению с пациентами без ГБ в возрасте 50–64 лет (32,4 мм против 16,0 мм; p=0,018). Настоящее исследование показало, что преобладающее число пациентов с поздней стадией АС страдают ГБ.

У большинства наших пациентов ССЗ было выявлено впервые. По данным ЭхоКГ, снижение функции ЛЖ у пациентов с АС было сопоставимо с таковым у пациентов контрольной группы. Это говорит о выраженных изменениях миокарда на поздних стадиях АС. S. Almasi и соавт. [34] при оценке результатов ЭхоКГ у пациентов со СПА без сердечно-сосудистого риска пришли к выводу, что уже само наличие заболевания приводило к снижению функции ЛЖ.

По данным метаанализа Y. Yuan и соавт. [35], толщина КИМ СА при АС значительно увеличена. Это свидетельствует о связи субклинического атеросклероза с АС. В нашем исследовании при УЗИ БЦА не выявлено значимых различий между основной и контрольной группой, что демонстрирует сопоставимый уровень вовлечения ССС. Примерно одинаковая толщина КИМ и формирование атеросклеротических бляшек в сосудах в обеих группах свидетельствуют о схожем статусе ССС.

Таким образом, объективные методы исследования ССС подтвердили необходимость в более тщательном наблюдении пациентов с АС с целью выявления сопутствующей кардиологической патологии.

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Среди ССЗ у пациентов с поздней стадией АС наиболее часто встречалась ГБ (85%). Патология ССС, выявленная при инструментальном исследовании сердца и сосудов шеи, была сопоставима у пациентов с поздней стадией АС и пациентов кардиологического профиля.

2. Частота СД составила 10%, в половине случаев выявлялась его редкая форма – LADA-диабет.

3. Изменение оси позвоночника при его стабильных деформациях при АС может быть дополнительным фактором риска развития ССЗ, что требует дальнейшего изучения.

4. Оценка ССР должна проводиться на ранних стадиях АС для профилактики развития ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(6):657-660. [Erdes SF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(6):657-660. (In Russ.)].
2. Эрдес ШФ, Коротаева ТВ. Прогрессирование аксиального спондилоартрита. Современная ревматология. 2021; 15(3):7-14. [Erdes SF, Korotaeva TV. Progression of axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(3):7-14. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-3-7-14
3. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6): 604-8. [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2013;51(6):604-8. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2013-604-8
4. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-90. doi:10.1016/S0140-6736(07)60635-7
5. Yang Y, Huang L, Zhao G, et al. Influence of kyphosis in ankylosing spondylitis on cardiopulmonary functions. *Medicine*. 2023 Oct 27;102(43):e35592. doi:10.1097/md.00000000000035592
6. Lorente A, Barrios C, Lorente R, et al. Severe hyperkyphosis reduces the aerobic capacity and maximal exercise tolerance in patients with Scheuermann disease. *Spine J*. 2019 Feb;19(2):330-8. doi: 10.1016/j.spinee.2018.07.002. Epub 2018 Jul 17.
7. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3294-304. doi:10.1002/art.30581
8. Kaprove RE, Hugh Little A, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum*. 1980 Jan;23(1):57-61. doi:10.1002/art.1780230110
9. Molty A, Etcheto A, Van Der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1016-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208174. Epub 2015 Oct 21.
10. Sari I, Okan T, Akar S, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Mar;45(3):283-6. doi: 10.1093/rheumatology/kei145. Epub 2005 Oct 4.
11. Van Eijk IC, Peters MJL, Serne EH, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):362-6. doi: 10.1136/ard.2007.086777. Epub 2008 Apr 4.
12. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14-22. doi:10.1056/nejm199901073400103
13. Ramiro S, Nikiforou E, Sepiano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21
14. Baigent C, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30
15. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):409-16. doi: 10.7326/M14-2470.
16. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191. Epub 2011 Jul 21.
17. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-367. [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2013; 51(4):365-367. (In Russ.)].
18. Bengtsson K, Forsblad-D'Elia H, Lie E, et al. Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):541-548. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212189. Epub 2017 Dec 19.
19. Lopez-Medina C, Molty A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):241-253. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.006. Epub 2018 Nov 16.
20. Shi LH, Lam SH, So H, et al. High inflammatory burden predicts cardiovascular

- events in patients with axial spondyloarthritis: a long-term follow-up study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Sep 8;14:1759720X221122401. doi: 10.1177/1759720X221122401. eCollection 2022.
21. Navarini L, Currado D, Marino A, et al. Persistence of C-reactive protein increased levels and high disease activity are predictors of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Sci Rep*. 2022 May 7;12(1):7498. doi: 10.1038/s41598-022-11640-8.
22. Поддубный ДА, Ребров АП. Кардиоваскулярный риск у больных анкилозирующим спондилитом: роль системного воспаления и дисфункции эндотелия. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(5):71-76. [Poddubny DA, Rebrov AP. Cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis: the role of systemic inflammation and endothelial dysfunction. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2008;4(5):71-76. (In Russ.)].
23. Mattar Valente RL, Mattar Valente J, Werner de Castro GT, et al. Subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: is there a role for inflammation? *Rev Bras Reumatol*. 2013 Sep-Oct;53(5):377-81.
24. Ozdowska P, Kowalik I, Sadowski K, et al. Patterns of dyslipidemia in young patients with seronegative spondyloarthropathies without cardiovascular. *Reumatologia*. 2021;59(5):285-291. doi: 10.5114/reum.2021.110610. Epub 2021 Nov 7.
25. Liew JW, Reveille JD, Castillo M, et al. Cardiovascular risk scores in axial spondyloarthritis versus the general population: A cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2021 Mar;48(3):361-366. doi: 10.3899/jrheum.200188. Epub 2020 Jul 1.
26. Zhang J, Qi J, Li Y, et al. Association between type 1 diabetes mellitus and ankylosing spondylitis: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023 Dec 20;14:1289104. doi: 10.3389/fimmu.2023.1289104. eCollection 2023.
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
28. Maas F, Arends S, Van Der Veer E, et al. Obesity Is Common in Axial Spondyloarthritis and Is Associated with Poor Clinical Outcome. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):383-7. doi: 10.3899/jrheum.150648. Epub 2015 Dec 15.
29. Chen CH, Chen HA, Liu CH, et al. Association of obesity with inflammation, disease severity and cardiovascular risk factors among patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2020 Aug;23(9):1165-1174. doi: 10.1111/1756-185X.13912. Epub 2020 Aug 23.
30. Liew JW, Gianfrancesco MA, Heckbert SR, Gensler LS. Relationship Between Body Mass Index, Disease Activity, and Exercise in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Aug;74(8):1287-1293. doi: 10.1002/acr.24565. Epub 2022 Apr 26.
31. Kesikburun B, Eksioglu E, Cakci A. Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda Metabolik Sendrom. *Ankara Med J*. 2018;(2):198-206. doi: 10.17098/amj.435258
32. Bayartai ME, Luomajoki H, Tringali G, et al. Differences in spinal posture and mobility between adults with obesity and normal weight individuals. *Sci Rep*. 2023 Aug 17;13(1):13409. doi: 10.1038/s41598-023-40470-5.
33. Arima H, Togawa D, Hasegawa T, et al. Hypertension Is Related to Positive Global Sagittal Alignment: A Cross-Sectional Cohort Study. *Asian Spine J*. 2019 Dec 31;13(6):895-903. doi: 10.31616/asj.2018.0308. Epub 2019 Jul 9.
34. Almasi S, Farahani B, Samiei N, et al. Echocardiographic and Electrocardiographic Findings in Patients with Ankylosing Spondylitis without Cardiovascular Risk Factors. *J Tehran Heart Cent*. 2020 Apr;15(2):43-49. doi: 10.18502/jthc.v15i2.4182.
35. Yuan Y, Yang J, Zhang X, et al. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Mar 1;26(3):260-71. doi: 10.5551/jat.45294. Epub 2018 Aug 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.01.2025/27.02.2025/05.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Юшина Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-7781-3593>

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Лукша Е.Б. <https://orcid.org/0009-0007-1196-1148>

Орлов Д.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7475-7928>

Рерих В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8545-0024>

Кокшарова В.Н. <https://orcid.org/0009-0005-9984-8339>

Эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*)

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Гусева И.А., Желябина О.В., Кузьмина Я.И.

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

Генетические полиморфизмы *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*) у пациентов с подагрой могут предопределять эффективность колхицина, применяемого для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии. Эти данные могут быть использованы при разработке персонализированного подхода к лечению пациентов с подагрой.

Цель исследования — оценить эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*).

Материал и методы. В исследование включено 96 пациентов с подагрой, которые были рандомизированы в группы: сочетанной терапии колхицином (Колхицин ЛИРКА) 0,5 мг/сут с фебуксостатом 80 мг/сут; колхицином (Колхицин ЛИРКА) 1,0 мг/сут с фебуксостатом 80 мг/сут; монотерапии фебуксостатом 80 мг/сут. Титрование дозы фебуксостата и оценка переносимости терапии проводились в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению подагры.

Всем пациентам было выполнено генотипирование полиморфизмов гена *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*). Больных наблюдали в течение 6 мес, сравнивали частоту приступов артрита и интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при различных генотипах полиморфизма 421C>A гена *ABCG2* (*rs2231142*) и полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*).

Результаты и обсуждение. У 64% пациентов имелся генотип CC, у 31% — генотип CA и у 5% — генотип AA полиморфизма 421C>A гена *ABCG2* (*rs2231142*). У носителей генотипов CC и CA/AA за 6 мес наблюдения не выявлено существенных различий в частоте приступов артрита (в среднем $0,3 \pm 0,7$ и $0,6 \pm 1,0$; $p=0,2$) и интенсивности боли по ВАШ при артрите ($56,8 \pm 17,2$ и $57,3 \pm 22,9$ мм соответственно; $p=0,9$). При наличии полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*) у 89% пациентов определен генотип CC и у 11% — генотип CT. У носителей генотипов CC и CT на протяжении 6 мес частота приступов артрита (в среднем $0,4 \pm 0,9$ и $0,7 \pm 0,8$; $p=0,3$) и интенсивность боли по ВАШ ($56,8 \pm 19,7$ и $67,5 \pm 18,5$ мм соответственно; $p=0,3$) значимо не различались.

Заключение. Прием колхицина снижает риск развития приступов артрита, однако гипотеза о связи неэффективности препарата с наличием различных генотипов *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*) не подтвердилась.

Ключевые слова: подагра; колхицин; *ABCG2*; персонализированная медицина.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Чикина МН, Гусева ИА, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ. Эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*). Современная ревматология. 2025;19(2):78–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-78-83

The efficacy of colchicine in patients with gout with different missense genetic variants of the *ABCG2* gene (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*)

Eliseev M.S., Chikina M.N., Guseva I.A., Zhelyabina O.V., Kuzmina Ya.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Genetic polymorphisms in *ABCG2* gene (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*) in patients with gout may determine the efficacy of colchicine for the prevention of arthritis attacks during the initiation of urate-lowering therapy. These data can be used in the development of a personalized approach for the treatment of patients with gout.

Objective: to evaluate the efficacy of colchicine in patients with gout with different missense genetic variants of the *ABCG2* gene (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*).

Material and methods. The study included 96 patients with gout who were randomized into the following groups: combined therapy with colchicine (Colchicine LIRKA) 0.5 mg/day and febuxostat 80 mg/day; colchicine (Colchicine LIRKA) 1.0 mg/day and febuxostat 80 mg/day; monotherapy with febuxostat 80 mg/day. The dosage adjustment of febuxostat and the assessment of the tolerability of the therapy were carried out in accordance with the Russian recommendations for the treatment of gout.

Genotyping of the *ABCG2* gene polymorphisms (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*) was performed in all patients. Patients were observed for 6 months; we compared the frequency of arthritis attacks and the intensity of pain according to the visual analogue scale (VAS) for different genotypes of the polymorphism 421C>A of the *ABCG2* gene (*rs2231142*) and for the polymorphism *V12M* of the *ABCG2* gene (*rs2231137*).

Results and discussion. 64% of patients had an CC genotype, 31% had the CA genotype and 5% had the AA genotype of polymorphism 421C>A of the ABCG2 gene (rs2231142). No significant differences in the frequency of arthritis flares (mean 0.3 ± 0.7 and 0.6 ± 1.0 ; $p=0.2$) and pain intensity during arthritis according to VAS (56.8 ± 17.2 and 57.3 ± 22.9 mm, respectively; $p=0.9$) were observed in carriers of the CC and CA/AA genotypes during the 6-month observation period. In the presence of the V12M polymorphism of the ABCG2 gene (rs2231137) 89% of patients had CC genotype and 11% had CT genotype. In carriers of the CC and CT genotypes, the frequency of arthritis flare-ups (median 0.4 ± 0.9 and 0.7 ± 0.8 ; $p=0.3$) and the intensity of pain according to VAS (56.8 ± 19.7 and 67.5 ± 18.5 mm, respectively, $p=0.3$) did not differ significantly.

Conclusion. Colchicine reduces the risk of arthritis flare-ups development. However, the hypothesis of a correlation between the inefficacy of the drug and the presence of different ABCG2 genotypes (V12M; rs2231137 and Q141K; rs2231142) was not confirmed.

Keywords: gout; colchicine; ABCG2; personalized medicine.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Chikina MN, Guseva IA, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI. The efficacy of colchicine in patients with gout with different missense genetic variants of the ABCG2 gene (V12M; rs2231137 and Q141K; rs2231142). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):78–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-78-83

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Повышенная концентрация моносодиевой соли мочевой кислоты (МК) в сыворотке (ГУ) считается наиболее важным фактором риска развития подагры, которая проявляется периодическими приступами острого артрита. Длительная терапия, направленными на снижение уровня МК в сыворотке крови (уратснижающая терапия, УСТ), как правило, аллопуриномол или фебуксостатом, предотвращает образование новых и способствует растворению уже имеющихся кристаллов МУН, что приводит к прекращению обострений подагры и рассасыванию тофусов [2, 3].

Важно, что после назначения любого уратснижающего препарата, независимо от механизма его действия, в результате изменения уровня МК в сыворотке крови возрастает риск приступа артрита, при этом частота приступов в начале УСТ выше, чем до лечения [4].

Согласно рекомендациям экспертного комитета по подагре EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), одним из препаратов для профилактики приступов артрита является колхицин, который следует назначать в минимальных дозах [5].

Среди возможных механизмов профилактики приступов подагрического артрита при использовании колхицина рассматривают его влияние на некоторые факторы, связанные с геном ABCG2. Есть два распространенных ($\geq 1\%$) миссенс-генетических варианта гена ABCG2 (V12M; rs2231137 и Q141K; rs2231142) и один общий вариант (Q126X; rs72552713), специфичный для популяций Юго-Восточной Азии. Полиморфизм Q141K в ABCG2 не только приводит к ГУ из-за почечной перегрузки и недостаточной почечной экскреции, но и увеличивает риск развития острой подагры при наличии ГУ, раннем начале подагры, образовании тофусов и плохой реакции на лечение. Есть также свидетельства того, что дисфункция ABCG2 может способствовать нарушению функции почек у пациентов с хроническим заболеванием почек, усиливать системные воспалительные реакции и снижать клеточные аутофагические реакции на стресс. Это позволяет полагать, что восстановление функции ABCG2 может привести к нивелированию этих нарушений. Колхицин может устранять дефект переноса ABCG2 Q141K и восстанавливать функцию и экспрессию этого белка на поверхности клетки [6, 7]. Этот противовоспалительный

препарат ингибирует полимеризацию микротрубочек за счет связывания с тубулином. Помимо этого, колхицин ингибирует доставку ABCG2 к агрегосоме по микротрубочкам [8]. Исходя из этого, можно предположить, что эффект колхицина (профилактика приступов артрита) у пациентов с подагрой может реализовываться как при наличии, так и при отсутствии связанных с развитием воспалительной реакции мутаций гена ABCG2. Однако подобные исследования не проводились.

Цель настоящей работы — оценить эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена ABCG2 (V12M; rs2231137 и Q141K; rs2231142).

Материал и методы. В открытое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности длительного приема различных доз колхицина (0,5 мг и 1,0 мг/сут) было включено 96 пациентов с подагрой.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола 18–75 лет; диагноз подагры, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR 2015 г.; наличие показаний к назначению УСТ (как минимум одного препарата): ГУ и острые атаки артрита (≥ 2 за последний год), хронический артрит, тофусы, необходимость в УСТ по решению исследователей; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: острый приступ подагрического артрита; наличие хотя бы одного из противопоказаний к применению исследуемых препаратов (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению); отказ пациента исключить из рациона продукты, содержащие фурукумарины; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2 раза от верхней границы нормы; наличие любых соматических или психических заболеваний, препятствующих участию в исследовании; злоупотребление алкоголем и/или психотропными веществами; наличие в анамнезе любого злокачественного новообразования или лимфопролиферативного заболевания за последние 5 лет до включения в исследование; беременность, период лактации, планирование беременности или отказ от использования надежных методов контрацепции в течение 6 мес после начала исследования; терапия исследуемыми препаратами в течение 1 мес или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) до включения в исследование.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой (n=96)
Table 1. Characteristics of patients with gout (n=96)

Показатель	Колхицин 0,5 мг/сут (n=32)	Колхицин 1 мг/сут (n=32)	Без противо- воспалительной терапии (n=32)
Общая характеристика			
Возраст, годы, M±SD	48,6±9,7	46,6±13,2	49,8±10,9
Пол:			
мужчины/женщины, n (%)	30 (94)/2 (6)	31 (97)/1 (3)	30 (94)/2 (6)
ИМТ, кг/м², M±SD	30,9±4,9	29,2±5,3	31,5±5,9
ИМТ >30 кг/м², n (%)	20 (63)	13 (40)	16 (50)
Лабораторные данные			
МК, мкмоль/л, M±SD	524,5±120,8	470,1±130,9	512,8±152,7
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	92,8±19,2	87,8±17,5	93,6±23,1
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,5 [17,3; 28,3]	19,9 [16,4; 25,3]	19,9 [17,8; 34,3]
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,2 [18,8; 46,8]	27,4 [19; 38,7]	26,2 [17,7; 34,3]
КФК, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	98 [78,9; 132,4]	106 [65,3; 148,5]	115,9 [94,9; 176,3]
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,6±0,8	5,4±1,0	5,9±0,9
СКФ, мл/мин/1,73 м², M±SD	83,5±19,3	86,8±18,3	84,2±20,9
Клинические данные			
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [3; 10]	6,5 [3,5; 11,5]	9,5 [3,5; 13,5]
Наличие подкожных тофусов, n (%)	12 (38)	8 (25)	12 (38)
Сопутствующие заболевания			
СД, n (%)	1 (3)	0 (0)	4 (13)
АГ, n (%)	9 (28)	11 (34)	11 (34)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м², n (%)	4 (11)	3 (16)	5 (16)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия.

В период скрининга осуществлялось клиническое и лабораторное обследование пациентов с последующей рандомизацией и назначением терапии. Контрольные визиты проходили через 2, 4 нед, 3 и 6 мес после начала терапии. Выполнялись общие анализы крови и мочи, определение уровня МК, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), γ -глутамилтранспептидазы, общего билирубина, глюкозы, щелочной фосфатазы и СРБ, рассчитывалась СКФ (по формуле СКД-ЕРІ).

Методом фиксированной рандомизации пациенты были распределены в группы: колхицин (Колхицин ЛИРКА) 0,5 мг/сут и фебуксостат 80 мг/сут; колхицин (Колхицин ЛИРКА) 1,0 мг/сут и фебуксостат 80 мг/сут; фебуксостат 80 мг/сут.

Во время каждого визита врач-исследователь вносил в индивидуальную регистрационную карту данные о каждом пациенте.

Титрование дозы фебуксостата и оценка переносимости лечения проводились в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению подагры [9].

Наличие артрита регистрировалось либо врачом в ходе визита, либо самим пациентом с помощью валидированного опросника для определения обострения у больных с установленным диагнозом подагры [10]. Приступ артрита диагностировался в случае наличия ≥ 3 критериев. Выраженность боли во время приступов артрита оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [11].

У всех пациентов при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови в пробирки с К2ЭДТА (4 мл), которые хранились в замороженном виде при -70°C до момента выделения ДНК и проведения генотипирования полиморфизмов генов *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и

Q141K; *rs2231142*). ДНК выделяли из образцов крови с использованием коммерческих наборов «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО «ДНК-Технология»). Генотипирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью оригинальных сиквенса-специфических праймеров и проб, меченных различными флуоресцентными метками (НПК «Синтол»), согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов. Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (ООО «ДНК-Технология»).

Контролем для молекулярно-генетического исследования служили данные из 1000 GENOMES (1KGP) международного исследовательского проекта по созданию самого подробного каталога генетических вариантов человека, выполнявшегося с 2008 по 2015 г.

Сравнивались частота приступов артрита и интенсивность боли по ВАШ у больных подагрой с различными генотипами полиморфизма *421C>A* гена *ABCG2* (*rs2231142*) и полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*), получавших колхицин в первые 6 мес УСТ.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]), средние значения со стандартным отклонением $M\pm SD$. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным — критерий χ^2 Пирсона. В случае сопоставления

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Распределение генотипов гена *ABCG2* (*rs2231142*) у пациентов, получавших колхицин, и в отсутствие такой терапии, n (%)Table 2. Distribution of *ABCG2* gene genotypes (*rs2231142*) in patients on- or off-colchicine therapy, n (%)

Генотип	Колхицин (n=59)	Без противовоспалительной терапии (n=30)	p
CC	38 (64)	17 (56)	0,3
CA	18 (31)	11 (37)	0,4
AA	3 (5)	2 (7)	0,6

Таблица 3. Влияние генотипов гена *ABCG2* (*rs2231142*) на частоту развития приступов артрита и их интенсивность у пациентов, получавших колхицин, M±SDTable 3. Effect of *ABCG2* gene genotypes (*rs2231142*) on the frequency and intensity of arthritis flares in patients receiving colchicine, M±SD

Показатель	Генотип CC (n=38)	Генотип CA/AA (n=21)	p
Число приступов:			
за первые 2 мес	0,2±0,6	0,4±0,6	0,3
с 3-го по 6-й месяц	0,1±0,3	0,2±0,5	0,3
за все время наблюдения	0,3±0,7	0,6±1,0	0,2
Интенсивность боли по ВАШ, мм:			
за первые 2 мес	53,8±17	51,8±24,6	0,8
3-го по 6-й месяц	54±16,3	64,6±13,3	0,2
за все время наблюдения	56,8±17,2	57,3±22,9	0,9

Таблица 4. Распределение генотипов гена *ABCG2* (*rs2231137*) у пациентов, получавших колхицин, и в отсутствие такой терапии, n (%)Table 4. Distribution of *ABCG2* gene genotypes (*rs2231137*) in patients on- or off-colchicine therapy, n (%)

Генотип	Колхицин (n=54)	Без противовоспалительной терапии (n=25)	p
CC	48 (89)	23 (92)	0,5
CT	6 (11)	2 (8)	0,5

Таблица 5. Влияние генотипов гена *ABCG2* (*rs2231137*) на частоту развития приступов артрита и их интенсивность у пациентов, получавших колхицин, M±SDTable 5. The effect of *ABCG2* gene genotypes (*rs2231137*) on the incidence of arthritis development and its intensity in patients receiving colchicine, M±SD

Показатель	Генотип CC (n=48)	Генотип CT (n=6)	p
Число приступов:			
за первые 2 мес	0,4±0,7	0,5±0,9	0,4
с 3-го по 6-й месяц	0,1±0,8	0,3±0,5	0,2
за все время наблюдения	0,4±0,9	0,7±0,8	0,3
Интенсивность боли по ВАШ, мм			
за первые 2 мес	51,5±20	65±25	0,3
с 3-го по 6-й месяц	57,3±16,2	64,8±14,7	0,4
за все время наблюдения	56,8±19,7	67,5±18,5	0,3

ABCG2 (*rs2231142*) в группах пациентов, принимавших колхицин (n=59) и не получавших противовоспалительной терапии (n=30; табл. 2), статистически значимых различий не выявлено (p>0,05 во всех случаях).

Далее было оценено влияние различных генотипов гена *ABCG2* (*rs2231142*) на частоту развития приступов артрита и их интенсивность у пациентов с генотипами CC (n=38) и CA/AA (n=21), принимавших колхицин (табл. 3). При анализе полученных результатов не установлено влияния определенного генотипа на частоту развития приступов артрита и их интенсивность (p>0,05 во всех случаях).

Взаимосвязь полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*) с эффективностью колхицина. У 79 пациентов исходно было выполнено исследование полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*). Распределение генотипов гена *ABCG2* (*rs2231137*) в группах пациентов, принимавших колхицин (n=54) и не получавших противовоспалительной терапии (n=25), представлено в табл. 4.

Было оценено влияние генотипов CC (n=48) и CT (n=6) гена *ABCG2* (*rs2231137*) на частоту развития приступов артрита и их интенсивность у пациентов, получавших колхицин (табл. 5). При этом не выявлено влияния определенного генотипа на частоту развития приступов артрита и их интенсивность (p>0,05 во всех случаях).

Обсуждение. В настоящее время отсутствует персонализированный подход к выбору противовоспалительного препарата для профилактики приступов артрита в первые месяцы УСТ, что могло бы являться залогом успешного лечения, в том числе ревматических заболеваний.

Колхицин – препарат первой линии терапии для профилактики приступов артрита, который наиболее часто используется с этой целью. Хотя колхицин максимально эффективен при длительном применении у паци-

зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Для отдельных параметров был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. Характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Взаимосвязь полиморфизма *421C>A* гена *ABCG2* (*rs2231142*) с эффективностью колхицина. У 89 пациентов исходно было выполнено исследование полиморфизма *421C>A* гена *ABCG2* (*rs2231142*). При изучении распределения генотипов гена

с подагрой, что подтвердили наши более ранние исследования [12, 13], тем не менее в части случаев приступы развивались даже на фоне его приема, при этом их частота в какой-то степени могла быть связана с неэффективностью УСТ. Еще одной причиной приступов, напротив, может быть назначение уже в начале лечения высоких доз уратснижающих препаратов, прямо коррелирующих с частотой рецидивов, что наглядно было подтверждено данными метаанализа, недавно представленного D. Maher и соавт. [14].

Но ни эти, ни другие подобные исследования не учитывали возможность влияния генетических факторов на эффективность колхицина. Кроме того, в нашей работе, независимо от проведения профилактической терапии колхицином, стартовая и максимальная дозы фебуксостата были такими же, как и в упомянутых выше работах (80 и 120 мг/сут соответственно).

В исследовании В. Zambo и соавт. [15] продемонстрировано воздействие колхицина на транспортную способность *ABCG2*. В частности, он повышал экспрессию *ABCG2*, что напрямую может влиять на подавление воспаления в тканях. О. Mozner и соавт. [16] установили, что *ABCG2* участвует в переносе эндобиотиков и ксенобиотиков, поэтому мутации этого белка, нарушающие процессы обработки и транспортировки, могут усиливать токсичность лекарственных средств.

Наша работа является первой, в которой изучалось влияние различных миссенс-генетических вариантов в гене *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*) у пациентов с подагрой на эффективность колхицина. Обе мутации могут быть важной составляющей прогрессирования ГУ в хроническую тофусную подагру [17], что, вероятно, снижает эффективность УСТ и колхицина. Однако в нашей работе в группах больных, принимавших колхицин и не получавших этот препарат, не

выявлено склонности к большей частоте образования тофусов, большему повышению уровня МК в сыворотке крови, а также большей частоте приступов при наличии рассматриваемых полиморфизмов *ABCG2*.

Наконец, нами было установлено, что распространенность полиморфизмов *ABCG2 rs2231137* и *rs2231142*, одного из основных генов, кодирующих метаболические пути и транспорт лекарственных средств, довольно высока, особенно *ABCG2 Q141K*; *rs2231142* (CA/AA — 31,5%), что почти в 3 раза превосходит соответствующие показатели в популяции белых испанцев (CA/AA — 11,9%) [18] и указывает на необходимость более детального изучения роли упомянутых выше полиморфизмов в развитии подагры и их влияния на эффективность терапии.

Заключение. Таким образом, в нашей работе продемонстрировано, что прием колхицина снижал риск развития приступов артрита. При этом гипотеза о связи неэффективности препарата с наличием различных генотипов *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*) не подтвердилась, хотя частота выявления гетерозиготных/мутантных генотипов была достаточно высокой.

Поиск предикторов неэффективности колхицина остается важной задачей как при подагре, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(1):5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)].
2. Masseoud D, Rott K, Liu-Bryan R, Agudelo C. Overview of hyperuricaemia and gout. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4117-24. doi: 10.2174/138161205774913318.
3. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287): 1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21) 00569-9. Epub 2021 Mar 30.
4. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6): 760-766. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):760-766. (In Russ.)].
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
6. Cleophas MC, Joosten LA, Stamp LK, et al. *ABCG2* polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017 Apr 20;10:129-142. doi: 10.2147/PGPM.S105854. eCollection 2017.
7. Basseville A, Tamaki A, Ierano C, et al. Histone deacetylase inhibitors influence chemotherapy transport by modulating expression and trafficking of a common polymorphic variant of the *ABCG2* efflux transporter. *Cancer Res*. 2012 Jul 15;72(14):3642-51. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2008. Epub 2012 Apr 3.
8. To KK, Robey R, Zhan Z, et al. Upregulation of *ABCG2* by romidepsin via the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Mol Cancer Res*. 2011 Apr;9(4):516-27. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0270. Epub 2011 Feb 25.
9. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации. Подагра. Москва; 2018. 34 с. [Association of Rheumatologists of Russia. Clinical recommendations. Gout. Moscow; 2018. 34 p.].
10. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):462-467. doi: 10.1002/art.40381. Epub 2018 Feb 6.
11. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127-31. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
12. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). Современная ревматология. 2021;15(4):50-55. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during uratelowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):50-55. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55.
13. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(2):50-56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in uratelowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(2):50-56. (In Russ.)]. doi: 10.14412/ 1996-7012-2021-2-50-56.
14. Maher D, Reeve E, Hopkins A, et al. Comparative Risk of Gout Flares When Initiating or Escalating Various Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024 Jun;76(6):871-881. doi: 10.1002/acr. 25309. Epub 2024 Mar 14.
15. Zambo B, Bartos Z, Myzner O, et al. Clinically relevant mutations in the *ABCG2* transporter uncovered by genetic analysis linked to erythrocyte membrane protein expression. *Sci Rep*. 2018 May 10;8(1):7487. doi: 10.1038/s41598-018-25695-z.
16. Mozner O, Bartos Z, Zambo B, et al. Cellular Processing of the *ABCG2* Trans-

porter-Potential Effects on Gout and Drug Metabolism. *Cells*. 2019 Oct 8;8(10):1215. doi: 10.3390/cells8101215.

17. Tu HP, Ko AM, Chiang SL, et al. Joint effects of alcohol consumption and ABCG2

Q141K on chronic tophaceous gout risk.

J Rheumatol. 2014 Apr;41(4):749-58. doi:

10.3899/jrheum.130870. Epub 2014 Feb 15.

18. Bosy V, Herrero MJ, Buso E, et al. Genotype and allele frequencies of drug-metaboli-

zing enzymes and drug transporter genes affecting immunosuppressants in the Spanish white population. *Ther Drug Monit*. 2014 Apr;36(2):159-68. doi: 10.1097/FTD.0b013e3182a94e65.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.02.2025/22.03.2025/25.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was carried out as a part of the basic research project on topic “Development of approaches for phenotyping of autoinflammatory degenerative rheumatic diseases on the basis of comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with bone, cartilage, muscle and adipose tissue condition” №125020501433-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

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

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

Эффективность комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами для контроля боли при остеоартрите: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Филатова Е.С.¹, Каратеев А.Е.¹, Глухова С.И.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контроль боли — принципиальная задача комплексного лечения остеоартрита (ОА). Одним из перспективных методов, позволяющих повысить эффективность обезболивающей терапии при ОА, может быть комбинированное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с комплексом витаминов В₁, В₆ и В₁₂ (КВВ).

Цель исследования — оценить эффективность комбинации НПВП + КВВ по сравнению с монотерапией НПВП при лечении ОА коленного сустава по данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Материал и методы. Проведен отбор статей за 1981–2024 гг. в электронных базах данных PubMed (англоязычные источники), eLIBRARY.ru (русскоязычные источники) и поисковой системе Яндекс. Всего указанной теме соответствовало 55 публикаций. РКИ, в которых оценивалась эффективность КВВ у больных ОА, были представлены в 5 статьях, из них лишь в 3 имелся единый дизайн, предполагающий сравнение лечебного действия комбинации НПВП + КВВ и монотерапии НПВП. Эти работы были включены в метаанализ, в котором оценивалась динамика выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индекса WOMAC. Был проведен расчет показателей взвешенной средней разности (WMD) и гетерогенности данных (индекс I²).

Результаты и обсуждение. В метаанализ включено 3 РКИ (n=298) продолжительностью от 3 до 8 нед. Исследуемые группы по исходным значениям боли и индекса WOMAC были однородными: индекс I² составил 0%. Анализ этих параметров после курса лечения показал незначительную гетерогенность: индекс I² для боли — 20%, для индекса WOMAC — 39%. Исходно не было статистически значимого различия между основной (НПВП + КВВ) и контрольной (НПВП) группой по уровню боли (по ВАШ): WMD=0,20 (95% доверительный интервал, ДИ -0,05; 0,45). После курса лечения различие между основной и контрольной группой по динамике боли (по ВАШ) было статистически значимым: WMD=-0,81 (95% ДИ -1,11; -0,50). Значимых различий между основной и контрольной группой по исходным показателям и динамике индекса WOMAC не установлено. В 3 РКИ не зафиксировано серьезных нежелательных реакций.

Заключение. Согласно данным метаанализа 3 РКИ, комбинация НПВП + КВВ при ОА более эффективно снижает выраженность боли по ВАШ, чем монотерапия НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит; боль; нестероидные противовоспалительные препараты; комбинация витаминов группы В; эффективность; метаанализ.

Контакты: Екатерина Сергеевна Филатова; Es-filatova@mail.ru

Для ссылки: Филатова ЕС, Каратеев АЕ, Глухова СИ, Лила АМ. Эффективность комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами для контроля боли при остеоартрите: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Современная ревматология. 2025;19(2):84–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-84-91

The efficacy of a complex of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ in combination with nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain control in osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials

Filatova E.S.¹, Karateev A.E.¹, Glukhova S.I.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Pain control is the most important task in the complex treatment of osteoarthritis (OA). One of the promising methods to increase the efficacy of analgesics in OA may be the combined use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) with a complex of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ (CVB).

Objective: to evaluate the efficacy of combination of NSAIDs + CVB compared to monotherapy with NSAIDs in the treatment of knee OA using a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).

Material and methods. We selected articles during the period 1981–2024 years using electronic databases PubMed (English-language sources), eLIBRARY.ru (Russian-language sources) and Yandex search engine. The search yielded a total of 55 publications on this topic. RCTs investigating the efficacy of CVB in patients with OA were presented in 5 articles, of which only 3 had a unified design that included a comparison of the therapeutic effect of the combination of NSAIDs + CVB and NSAIDs monotherapy. These papers were included in the meta-analysis, in which the dynamics of pain intensity on the visual analogue scale (VAS) and the WOMAC index were evaluated. A weighted mean difference (WMD) and the heterogeneity of the data (index I²) were calculated.

Results and discussion. The meta-analysis included 3 RCTs (n = 298) with a duration of 3 to 8 weeks. The groups analyzed were homogeneous regarding the initial values of pain and the WOMAC index: the I² index was 0%. The analysis of these parameters after treatment showed a slight heterogeneity: the I² index for pain – 20%, for the WOMAC index – 39%. Initially there were no statistically significant difference between the main group (NSAID + CVB) and the control group (NSAIDs) in terms of pain level (by VAS): WMD=0.20 (95% CI, -0.05; 0.45). After treatment, the difference between the main and control groups in the dynamics of pain (by VAS) was statistically significant: WMD=-0.81 (95% CI -1.11; -0.50). Significant differences between the main and control groups in the baseline indicators and the dynamics of the WOMAC index were not found. No serious adverse reactions were detected in 3 RCTs.

Conclusion. According to the meta-analysis of 3 RCTs, the combination of NSAIDs + CVB in OA reduces the severity of pain more effectively than NSAIDs monotherapy.

Keywords: osteoarthritis; pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; combination of group B vitamins; efficacy; meta-analysis.

Contact: Ekaterina Sergeevna Filatova; Es-filatova@mail.ru

For reference: Filatova ES, Karateev AE, Glukhova SI, Lila AM. The efficacy of a complex of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain control in osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):84–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-84-91

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, необратимыми структурными изменениями и прогрессирующим нарушением функции суставов [1]. По данным исследования глобального бремени болезней (2021), в современной популяции частота ОА составляет 7,6%, что соответствует 595 млн пациентов с этим заболеванием. Большинство случаев ОА (74,9%) приходится на поражение коленного сустава (КС) [2]. Основное клиническое проявление ОА — хроническая скелетно-мышечная боль, определяющая страдания, утрату трудоспособности и социальной активности пациентов. Поэтому контроль боли рассматривается как важнейший аспект современной терапии ОА [3].

Для симптоматического лечения ОА используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симптоматические средства замедленного действия (SYSADOA), локальная инъекционная терапия (глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты), в ряде случаев — опиоидные анальгетики (трамадол) и антидепрессанты (дулоксетин) [1, 3]. НПВП в виде форм для локального применения (мази, гели) и перорального приема занимают центральную позицию среди лекарственных средств для лечения ОА как доступное, эффективное и быстродействующее средство [1, 3]. Однако использование НПВП позволяет добиться существенного уменьшения боли лишь примерно у половины пациентов. Так, R.A. Moore и соавт. [4] в метаанализе 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; n=3554) показали, что доля больных ОА, у которых через 12 нед на фоне терапии эторикоксибом, целекоксибом, напроксеном и ибупрофеном отмечалось улучшение ≥50% от исходного уровня, не превышала 40–50%.

В связи с этим весьма актуальным становится вопрос о возможности повышения эффективности терапии НПВП

при ОА. В качестве одного из перспективных методов может рассматриваться использование дополнительных препаратов, увеличивающих анальгетический потенциал НПВП, таких как комбинация витаминов группы В (КВВ), включая В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин).

КВВ оказывает нейропротективное действие, улучшает трофику нейронов, снижает их повышенную возбудимость, нормализует нейромышечную передачу и др. [5–7]. Помимо неврологических заболеваний, КВВ широко применяется для лечения хронической боли. Согласно результатам серии РКИ, комбинация НПВП + КВВ повышает вероятность хорошего клинического ответа при неспецифической боли в спине (НБС) [8–10]. Собственный обезболивающий потенциал КВВ при данной патологии связан, по-видимому, с нейротропным эффектом, уменьшающим периферическую и центральную сенситизацию (ЦС) ноцицептивной системы — важные патогенетические элементы формирования скелетно-мышечной боли [5, 11–14].

Показано, что комбинация НПВП + КВВ имеет преимущества по скорости наступления и выраженности обезболивающего эффекта по сравнению с монотерапией НПВП при острых травмах [15, 16].

Большой интерес представляет возможность использования КВВ в качестве дополнительного компонента комплексной обезболивающей терапии при ОА. Обоснованием для применения КВВ при этом заболевании может служить общность механизмов развития скелетно-мышечной боли при ОА и НБС. В ряде исследований установлено, что комбинация НПВП + КВВ при ОА обеспечивает более выраженное обезболивание, чем монотерапия НПВП [17–19]. Однако до настоящего времени не проводился систематический анализ этих работ для получения четких доказательств целесообразности включения КВВ в комплексную терапию ОА.

Цель исследования — оценить эффективность комбинации НПВП + КВВ по сравнению с монотерапией НПВП при лечении ОА КС по данным метаанализа РКИ.

Материал и методы. Для получения данных для настоящего метаанализа нами был проведен поиск публикаций, размещенных с 1981 по 2024 г. в электронных библиотеках PubMed (англоязычные источники), eLIBRARY.ru (русскоязычные источники) и поисковой системе Яндекс, по следующим ключевым словам: «остеоартрит/остеоартроз» («osteoarthritis»), «боль» («pain»), «лечение» («treatment»), «НПВП» («NSAID»), «витамины группы В» («B vitamins»), «комбинация витаминов группы В» («combination of vitamin B₁, B₆ and B₁₂»).

Были рассмотрены публикации, в которых ключевые слова упоминались в заголовке или резюме статьи. Затем были отобраны оригинальные клинические исследования, в которых сравнивалась эффективность комбинации НПВП + КВВ и монотерапии НПВП при лечении ОА с оценкой динамики выраженности боли.

В анализ не включали клинические работы, если в них не были четко указаны цель исследования, критерии отбора больных, применялись нестандартные методы оценки эффективности лечения, а число пациентов в исследуемых группах не превышало 15.

Метаанализ найденных РКИ был выполнен с использованием программы MetaXL 5.3 и модели случайных эффектов (random-effect model). Результаты представлены в виде взвешенной средней разности (weighted mean difference, WMD). Если разницы в эффекте между изучаемым методом лечения и контролем не было, WMD была равна 0. При интерпретации результатов учитывались следующие критерии оценки гетерогенности данных по индексу I²: <20% — очень низкая гетерогенность, 20–40% — незначительная, 30–60% — средняя, 50–90% — выраженная, 75–100% — значительная. Различия между оцениваемыми показателями исследований, включенных в метаанализ, считались статистически значимыми (гетерогенными) при $p < 0,1$.

Результаты. В библиотеках PubMed, eLIBRARY.ru и поисковой системе Яндекс за 1981–2024 гг. по указанным выше ключевым словам было найдено 55 публикаций (рис. 1).

В большинстве представленных исследований оценивалась эффективность отдельных витаминов группы В — В₁, В₆ или В₁₂, что не соответствовало цели нашей работы. В 5 статьях содержались данные клинических исследований, в которых изучалась эффективность КВВ у больных ОА, и лишь в 3 из них имелся единый дизайн, предполагающий сравнение лечебного действия комбинации НПВП + КВВ и монотерапии НПВП. Краткое описание отобранных исследований представлено в таблице.

В РКИ А. Amani и соавт. [17] вошло 60 пациентов с ОА КС I–II стадии по Kellgren–Lawrence. Критериями включения были возраст ≥ 40 лет и боль в КС на протяжении > 6 мес. Пациенты, имевшие в анамнезе травму, хирургическое вмешательство в предыдущие 6 мес, эпизод инфекционного

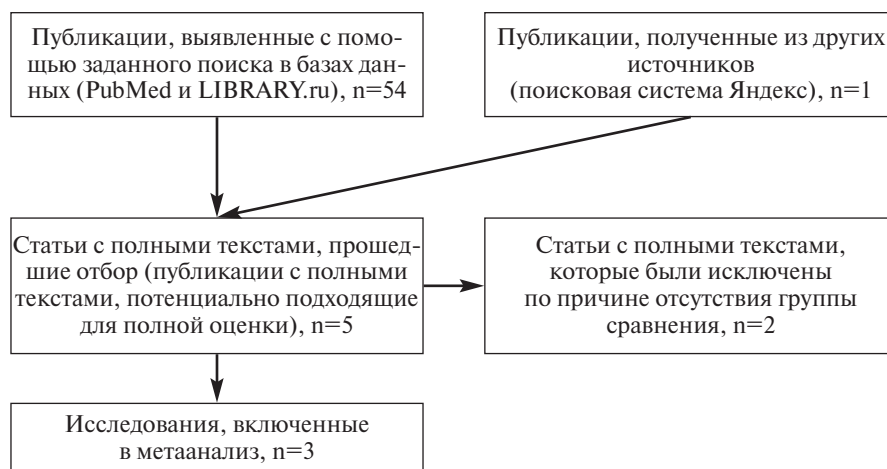


Рис. 1. Схема отбора исследований для анализа
Fig. 1. Scheme of study selection

артрита или инъекции глюкокортикоидов в течение последнего месяца, были исключены из исследования. Также исключались пациенты с ОА тазобедренного сустава или заболеваниями печени/почек, беременные женщины.

С помощью таблицы случайных чисел больные были разделены на две группы. В основной группе ($n=30$) применялась комбинация целекоксиб + КВВ, в контрольной ($n=30$) — целекоксиб, препарат кальция и витамина D. Целекоксиб назначался в дозе 100 мг 2 раза в сутки. В основной группе КВВ использовался в виде внутримышечных (в/м) инъекций: 4 инъекции в первые 4 сут (по 1 инъекции в день) и 4 инъекции с недельным интервалом. Общая длительность терапии составила 2 мес. Основным параметром эффективности терапии была динамика выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0–10 см, где 0 — отсутствие боли, а 10 см — самая сильная боль. Для анализа состояния пациентов также использовался суммарный индекс WOMAC. Его значение определялось в пределах от 0 до 100: чем выше было значение, тем лучше оценивалось состояние пациента.

Статистически значимого различия между исследуемыми группами по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ) не отмечено.

В результате динамического наблюдения в обеих группах зарегистрировано статистически значимое уменьшение выраженности боли по ВАШ и улучшение индекса WOMAC. Применение комбинации НПВП + КВВ обеспечивало значимо большую положительную динамику боли по ВАШ, чем монотерапия НПВП ($p < 0,001$). Динамика индекса WOMAC в основной и контрольной группах существенно не различалась ($p = 0,193$).

РКИ М. Dehghan [18] также было посвящено сравнительной оценке эффективности монотерапии НПВП и комбинации НПВП + КВВ. Исследование включало 120 пациентов с ОА КС. Критериями включения были возраст от 30 до 60 лет, интенсивность боли ≥ 4 см по ВАШ. Критериями исключения являлись: наличие вторичного ОА КС, нестабильность связочного аппарата, перелом КС в анамнезе, хирургические вмешательства на КС в последние 12 мес, внутрисуставные (в/с) инъекции лекарственных препаратов в анамнезе, интенсивность боли ≤ 3 см по ВАШ, сопутствующие тяжелые соматические заболевания (инсульт, неконтролиру-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Краткое описание 3 РКИ, в которых сравнивалась эффективность комбинированной терапии НПВП + КВВ и монотерапии НПВП у пациентов с ОА КС

A brief description of 3 RCTs comparing the efficacy of combined therapy of NSAIDs + CVB and NSAIDs monotherapy in patients with knee OA

РКИ	Группа больных	Длительность РКИ	Основной результат
A. Amani и соавт., 2015 [17]	60 пациентов с ОА КС. Основная группа (n=30) – целекоксиб 200 мг/сут + КВВ; контрольная группа (n=30) – целекоксиб 200 мг/сут (монотерапия)	8 нед	Снижение интенсивности боли по ВАШ: основная группа – с $5,8 \pm 1,3$ до $2,1 \pm 0,9$ см; контрольная группа – с $5,3 \pm 1,2$ до $3,2 \pm 1,0$ см. Динамика WOMAC: основная группа – с $63,4 \pm 8,5$ до $78,3 \pm 10,6$; контрольная группа – с $61,5 \pm 10,3$ до $76,7 \pm 10,6$
M. Dehghan, 2015 [18]	110 пациентов с ОА КС. Основная группа (n=38) – диклофенак 50 мг 2 раза/сут + КВВ; контрольная группа I (n=37) – диклофенак 50 мг 2 раза/сут + плацебо; контрольная группа II (n=35) – диклофенак 50 мг 2 раза/сут + витамин Е 100 мг	3 нед	Снижение интенсивности боли по ВАШ: основная группа – с $9,18 \pm 2,10$ до $3,78 \pm 2,87$ см; контрольная группа I – с $9,12 \pm 2,67$ до $4,74 \pm 3,82$ см; контрольная группа II – с $9,51 \pm 2,60$ до $5,17 \pm 2,96$ см. Динамика WOMAC: основная группа – с $92,55 \pm 29,59$ до $37,86 \pm 30,06$; контрольная группа I – с $92 \pm 32,75$ до $50,45 \pm 39,07$; контрольная группа II – с $79,47 \pm 25,72$ до $46,05 \pm 27,66$
J. Kaug и соавт., 2021 [19]	130 пациентов с ОА КС. Основная группа (n=65) – диклофенак 75 мг/сут + КВВ; контрольная группа (n=65) – диклофенак 75 мг/сут (монотерапия)	8 нед	Снижение интенсивности боли по ВАШ: основная группа – с $7,60 \pm 0,83$ до $4,62 \pm 1,10$ см; контрольная группа – с $7,45 \pm 0,81$ до $5,02 \pm 0,98$ см. Динамика WOMAC: основная группа – с $57,42 \pm 10,4$ до $35,68 \pm 8,92$; контрольная группа – с $54,49 \pm 11,49$ до $37,08 \pm 9,73$

руемая артериальная гипертензия, гастрит, инфекционные заболевания, почечная недостаточность, язвы), а также непереносимость витаминов группы В, Е, НПВП и другие противопоказания к их приему.

Пациенты были случайным образом распределены в три группы (по 40 человек в каждой), в последующем 10 из них отказались от участия в исследовании, и анализ полученных результатов проводился у 110 больных: основная группа (n=38) – НПВП + КВВ, контрольная группа I (n=37) – НПВП + плацебо, контрольная группа II (n=35) – НПВП + витамин Е. Диклофенак назначался по 50 мг 2 раза/сут. Основным параметром эффективности терапии была динамика выраженности боли по ВАШ 0–10 см, где 0 – отсутствие боли, а 10 см – самая сильная боль. В исследовании также использовался суммарный индекс WOMAC (от 0 до 96 баллов), и чем выше был счет, тем хуже оценивалось состояние пациента. Включенные в основную и контрольные группы пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ.

Статистически значимая положительная динамика исследуемых показателей отмечалась во всех группах. Однако у пациентов, получавших комбинацию НПВП + КВВ, было достигнуто наиболее выраженное снижение интенсивности боли по ВАШ и индекса WOMAC ($p < 0,05$).

Повторный дисперсионный анализ (ANOVA) показал, что снижение индекса WOMAC и выраженности боли по ВАШ на 21-й день лечения в основной группе было статистически более значимым, чем в контрольных группах I и II ($p = 0,008$ и $p = 0,019$ соответственно).

Еще одним доказательством преимущества комбинированной терапии стало РКИ J. Kaug и соавт. [19], в котором оценивались эффективность и безопасность КВВ в качестве дополнительной терапии у пациентов с первичным ОА КС, получавших диклофенак. Критериями включения были возраст ≥ 40 лет, I–II стадия ОА по Kellgren–Lawrence, интенсивность боли ≥ 5 см по ВАШ. Пациенты < 40 лет с ИМТ

$> 29,9$, травмой, в/с инъекцией и хирургическим вмешательством в анамнезе были исключены из исследования.

Случайным образом, с помощью программного обеспечения nMaster 2.0, больные были распределены в две группы (по 65 человек). Основная группа получала диклофенак 75 мг/сут ежедневно перорально + КВВ, контрольная группа – диклофенак 75 мг/сут. Длительность терапии составила 4 нед, общая длительность наблюдения – 8 нед. Эффективность терапии оценивалась по динамике интенсивности боли по ВАШ (0–10 см), суммарного индекса WOMAC (в баллах от 0 до 96) и суммарного индекса Лекена (в баллах от 0 до 26), во всех шкалах 0 соответствовал отсутствию боли и наилучшему состоянию пациента, а повышение показателей – нарастанию выраженности боли и ухудшению состояния.

Значимых различий между группами по возрасту, полу и ИМТ не выявлено.

Статистически значимое снижение изучаемых показателей по сравнению с исходными значениями отмечалось в обеих группах. В основной группе наблюдалась значимо более благоприятная динамика боли по ВАШ на 4-й ($p = 0,001$) и 8-й ($p = 0,049$) неделях. Авторы пришли к выводу, что применение КВВ в качестве дополнительной терапии к НПВП способствует значимому снижению интенсивности боли у пациентов с ОА КС.

Во всех приведенных РКИ проводилась оценка не только эффективности терапии, но и ее безопасности. Были отмечены легкие неблагоприятные реакции (НР), такие как диспепсия, метеоризм, диарея, тошнота и головная боль, наблюдавшиеся преимущественно в начале лечения, самостоятельно купировавшиеся к концу наблюдения и не потребовавшие прекращения терапии. НР были сопоставимы в обеих группах (НПВП и НПВП + КВВ). Они несколько чаще регистрировались при монотерапии НПВП, но эти различия незначимы.

Нами был проведен метаанализ 3 представленных выше РКИ, суммарно включавших 298 пациентов. Основной

сравниваемой переменной была выраженность боли по ВАШ. Мы также сопоставили динамику индекса WOMAC в РКИ М. Dehghan и J. Kaug и соавт. Поскольку в работе А. Amani и соавт. оценка индекса WOMAC была нестандартной (обратной — чем выше значение, тем лучше результат), эти данные не были включены в метаанализ.

Согласно проведенным расчетам, исходно исследуемые группы в 3 РКИ по значениям интенсивности боли по ВАШ и индекса WOMAC были однородными: индекс гетерогенности I^2 до лечения составил 0%. Анализ этих параметров после курса лечения показал незначительную гетерогенность: индекс I^2 для боли — 20%, а для WOMAC — 39% (рис. 2–5).

Исходно не было значимых различий по уровню боли (по ВАШ) между основной (НПВП + КВВ) и контрольной (НПВП) группой: $WMD=0,20$ (95% доверительный интервал, ДИ -0,05; 0,45). После курса лечения различие между основной и контрольной группой по динамике боли было статистически значимым: $WMD=-0,81$ (95% ДИ -1,11; -0,50; см. рис. 2–5).

Исходно не обнаружено также значимых различий между основной и контрольной группой по значению индекса WOMAC: $WMD=2,78$ (95% ДИ -0,87; 6,42). Динамика индекса WOMAC на фоне лечения в основной и контрольной группах

существенно не различалась: $WMD=-2,22$ (95% ДИ -4,84; 0,46; см. рис. 2–5).

Обсуждение. Проведенный метаанализ показал преимущество комбинации НПВП + КВВ перед монотерапией НПВП для контроля боли при ОА КС. Положительная динамика интенсивности болевых ощущений, оцениваемая по ВАШ, была статистически значимо более выраженной у пациентов, использовавших комбинированную терапию.

Полученные в настоящем метаанализе результаты согласуются с данными работ, в которых лечебное действие КВВ оценивалось у пациентов с НБС. Эффективность КВВ при этой патологии подтверждена в метаанализе 5 РКИ ($n=1046$), в которых сравнивался результат применения комбинации НПВП (диклофенак) + КВВ и монотерапии диклофенаком [20]. Согласно проведенным расчетам, вероятность хорошего ответа на терапию оказалась значимо выше на фоне использования комбинации НПВП + КВВ: отношение шансов — 1,87 (95% ДИ 1,28–2,72; $p<0,001$). В качестве примера эффективности КВВ у пациентов с НБС можно привести РКИ DOLOR. В этом исследовании 372 больных в течение 5 дней получали диклофенак 150 мг/сут + КВВ или только диклофенак в соответствующей дозе. На 3-й день

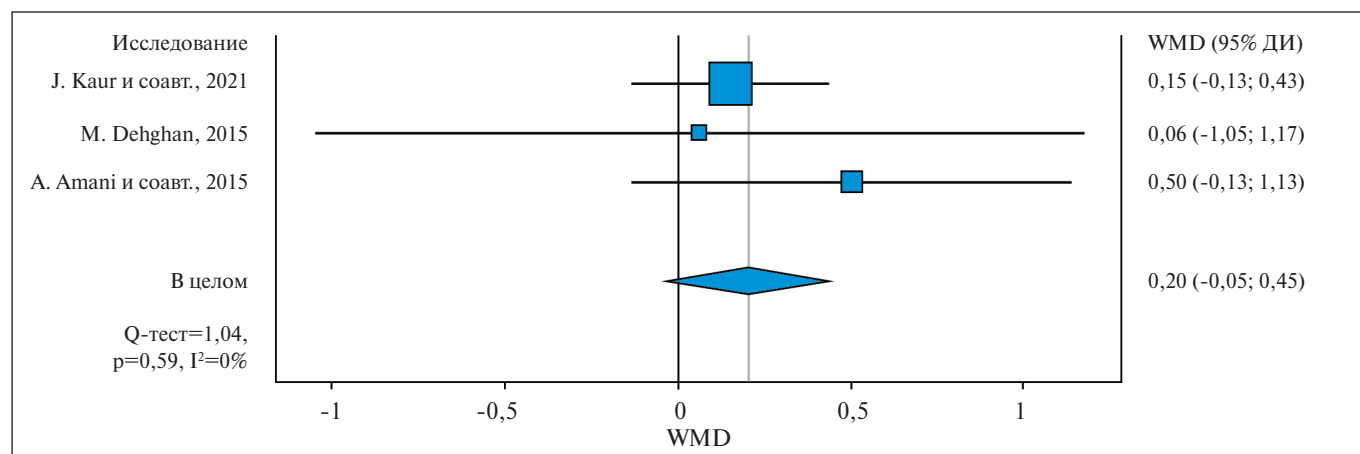


Рис. 2. Боль до терапии
Fig. 2. Pain before therapy

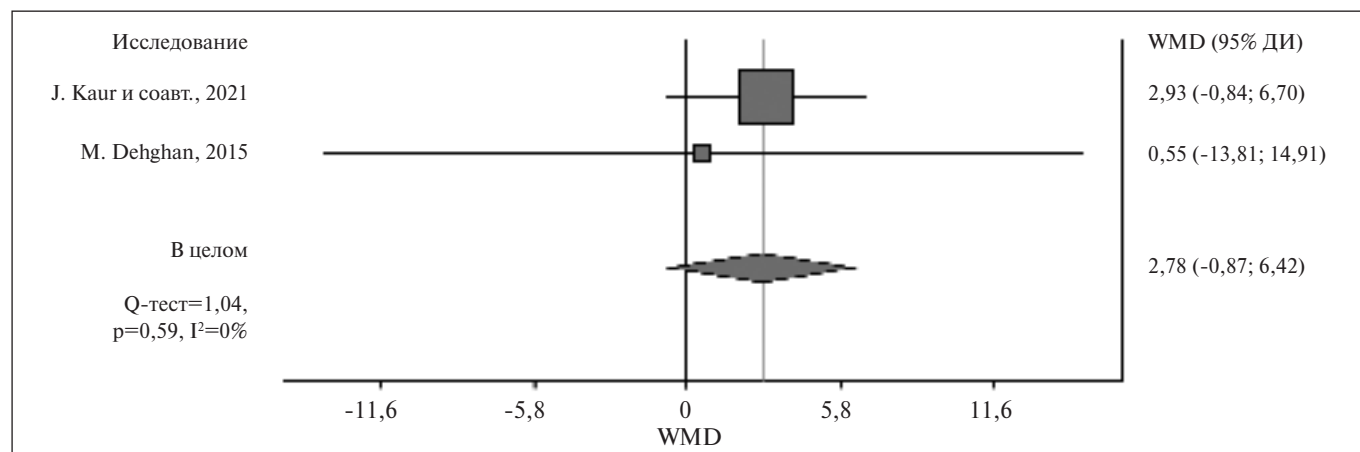


Рис. 3. Индекс WOMAC до терапии
Fig. 3. WOMAC index before therapy

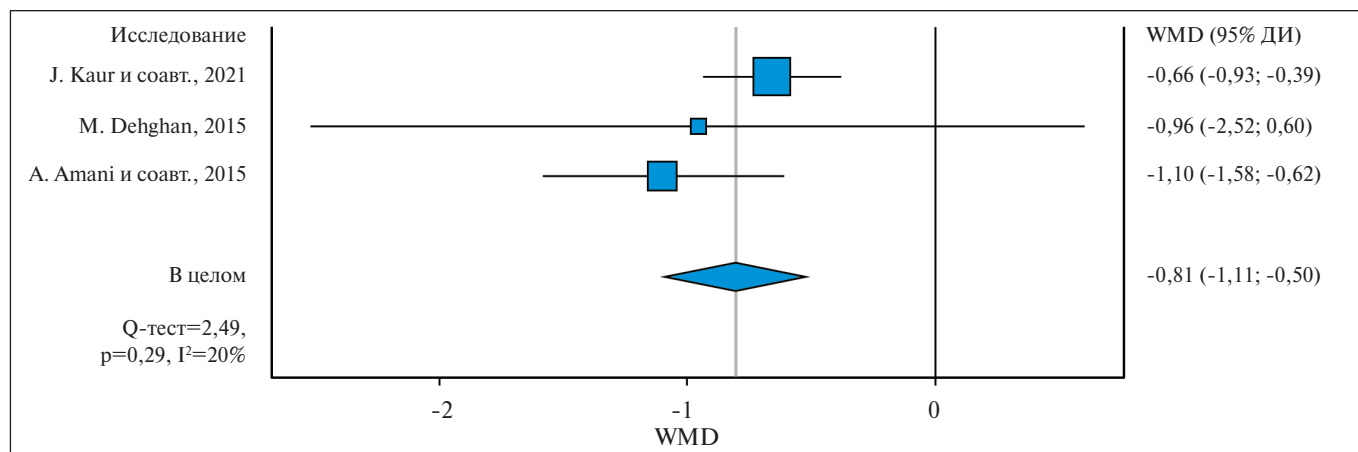


Рис. 4. Боль после терапии
Fig. 4. Pain after therapy

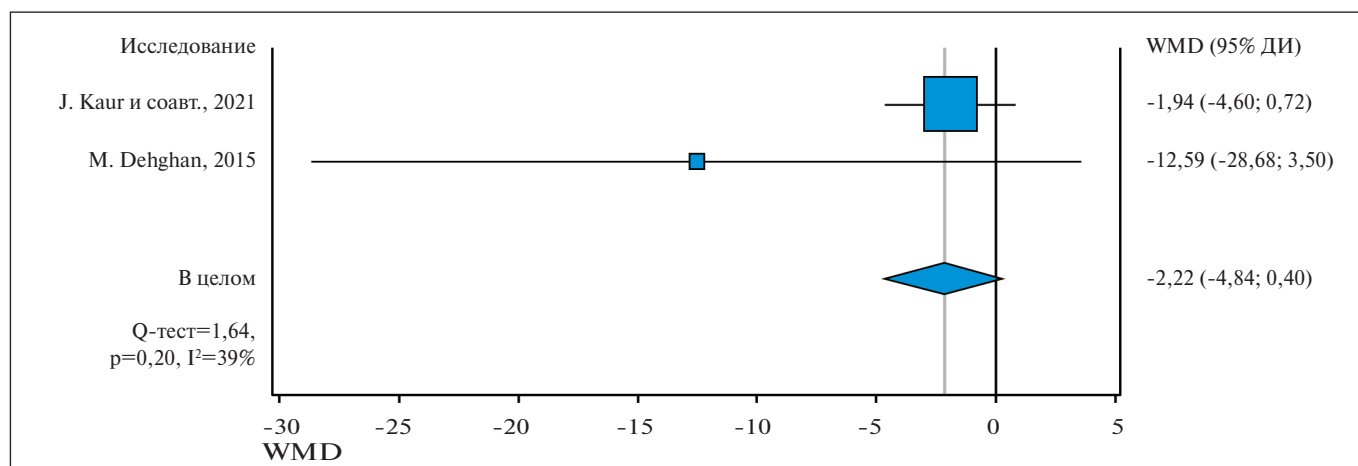


Рис. 5. Индекс WOMAC после терапии
Fig. 5. WOMAC index after therapy

лечения доля лиц с полным прекращением боли достигла 46,5 и 29,0% соответственно ($p < 0,001$) [21].

Проведенный метаанализ обнаружил статистически значимое различие по динамике уровня боли по ВАШ между группами НПВП + КВВ и монотерапии НПВП и не выявил подобного различия по динамике индекса WOMAC. Это может быть связано с относительно небольшим размером выборки и коротким периодом наблюдения. В истории изучения эффективности противоревматической терапии при ОА имеются примеры, когда препарат, в целом показавший существенное анальгетическое действие, не обеспечивал статистически значимого по сравнению с контролем снижения индекса WOMAC. Так, в классическом РКИ GAIT (сравнение целекоксиба, глюкозамина, хондроитина и их комбинации с плацебо, $n=1583$) в группе целекоксиба было зафиксировано значимое отличие от плацебо по первичной конечной точке — снижению индекса WOMAC боль $\geq 20\%$ от исходного уровня ($p=0,008$). Это позволило авторам GAIT говорить о преимуществах целекоксиба перед другими изучавшимися в этом РКИ препаратами. В то же время динамика индекса WOMAC боль в группах целекоксиба и плацебо значимо не различалась и

составляла в среднем соответственно $-100,0 \pm 102,9$ и $-86,1 \pm 114,2$ ($p=0,12$) [22].

Недавно нами были представлены данные открытого наблюдательного исследования, в котором 99 пациентов с сочетанием хронической НБС и ОА в течение 14 дней получали комбинированную терапию: эторикоксиб 60 мг/сут (до 14 дней) + курс в/м инъекций КВВ (препарат для парентерального введения, содержащий растворы тиамина 100 мг, пиридоксина 100 мг, цианокобаламина 1,0 мг и лидокаина 20 мг) по 2,0 мл №10. Эта терапия позволила добиться существенного улучшения: медиана боли в суставах при движении, (оценка по числовой рейтинговой шкале) снизилась с 6,3 [5,0; 8,0] до 3,7 [3,0; 5,0], $p=0,0001$ [23].

Как уже было отмечено, целесообразность применения при ОА КВВ, доказавшего свою эффективность при НБС, определяется общностью патогенетических механизмов при формировании скелетно-мышечной боли у пациентов с различными нозологическими формами. Как при НБС, так и при ОА важную роль в патогенезе боли играет дисфункция ноцицептивной системы, связанная с ЦС. Согласно данным метаанализа 39 исследований, проведенного L. Zolio и соавт. [13], признаки высоковероятной ЦС

(счет по опроснику Central Sensitization Inventory, CSI ≥ 40) при ОА КС и ОА тазобедренного сустава отмечались у 36,0 и 29,0% пациентов.

Эффективность КВВ при ОА может также определяться большим значением тиамин, пиридоксин и цианокобаламина для нормализации метаболических процессов в суставе хряща и субхондральной кости, испытывающих «энергетический голод» вследствие хронического воспаления и механического стресса [24–26].

Позитивную роль этих нутриентов при ОА демонстрирует ряд исследований. Так, в экспериментальной работе S. Shen и соавт. [27] был показан противовоспалительный эффект витамина В₁ при ОА, связанный, в частности, со снижением продукции хемокина CCL2. Z. Fang и соавт. [28] на биологической модели ОА (коллаген-индуцированный артрит у мышей) наблюдали восстановление метаболизма межклеточного матрикса и снижение апоптоза хондроцитов на фоне введения витамина В₆. В исследовании H. Hong и соавт. [29], основанном на популяционном анализе генетики пациентов с ОА

(в рамках проекта GWAS), установлена протективная роль витамина В₁₂ и связанного с ним фолата (витамин В₉) при ОА. Эффект этих нутриентов проявлялся в уменьшении уровня гомоцистеина — метаболита, повышение плазменной концентрации которого ассоциируется с риском развития ожирения, атеросклероза и многих других хронических заболеваний.

Очень важно, что в настоящем метаанализе не зафиксировано различий между группами по частоте серьезных НР.

Заключение. Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать о целесообразности включения КВВ в комплексную терапию ОА. Важно отметить, что речь идет об улучшении кратковременного контроля боли, т. е. исключительно симптоматическом эффекте, но не о каком-либо влиянии КВВ на прогрессирование этого заболевания или о профилактике обострений. Тем не менее, поскольку контроль боли имеет при ОА принципиальное значение, расширение возможностей для решения этой задачи представляется актуальным и обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022;(2): 65–76.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*. 2022;(2):65–76. (In Russ.)].
2. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug 21;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
3. Kloppenburg M, Namane M, Cicuttini F. Osteoarthritis. *Lancet*. 2025 Jan 4;405(10472): 71–85. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02322-5.
4. Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374–9. doi: 10.1136/ard.2009.107805.
5. Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B₁ (thiamine), B₆ (pyridoxine), and B₁₂ (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci*. 2023 Mar;26(3):235–53. doi: 10.1080/1028415X.2022.2034242.
6. Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Oct;46(5):1199–212. doi: 10.1111/jcpt.13375. Epub 2021 Feb 9.
7. Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective Effects of Thiamine and Precursors with Higher Bioavailability: Focus on Benfotiamine and Dibenzoylthiamine. *Int J Mol Sci*. 2021 May 21;22(11):5418. doi: 10.3390/ijms22115418.
8. Calderyn-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Jan; 26(1):5–13. doi: 10.1111/cns.13207. Epub 2019 Sep 6.
9. Баринов АН, Махинов КА, Комарова ОА. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (МИльгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах). *Русский медицинский журнал*. 2016;(24):1650–6. [Barinov AN, Makhinov KA, Komarova OA. Preliminary results of the open multicenter all-Russian observation "MINERVA" (MILGAMMA in diseases of the nervous system and Algic syndromes). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(24):1650–6. (In Russ.)].
10. Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6): 98–102. [Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(6):98–102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102.
11. Yu CZ, Liu YP, Liu S, et al. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain*. 2014 Jan;18(1): 76–85. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00390.x. Epub 2013 Sep 5.
12. Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E, et al. Vitamin B complex attenuated heat hyperalgesia following infraorbital nerve con-
- striction in rats and reduced capsaicin in vivo and in vitro effects. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep5;762:326–32. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.063. Epub 2015 Jun 3.
13. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug; 29(8):1096–116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
14. Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitization in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Dec 17; 10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931
15. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Treat*. 2012;2012:104782. doi: 10.1155/2012/104782. Epub 2011 Oct 31.
16. Garza AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, et al. A pilot study of the effect of diclofenac with B vitamins for the treatment of acute pain following lower-limb fracture and surgery. *Proc West Pharmacol Soc*. 2008;51:70–2.
17. Amani A, Safdari F, Ashtiyani FC, Aali-zadeh A. The effects of B vitamins on pain relief and improving physical function in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Der Pharma Chemica* 2015;7(12): 275–9.
18. Dehghan M. Comparative effectiveness of B and e vitamins with diclofenac in reducing pain due to osteoarthritis of the knee. *Med Arch*. 2015 Apr;69(2):103–6. doi: 10.5455/medarch.2015.69.103-6.
19. Kaur J, Rani S, Gulia A, et al. Role of Vitamin B complex as an add-on therapy to di-

- clofenac in patients with primary osteoarthritis of the knee. *J Pharmacol Pharmacother* 2021;12:68-72. doi: 10.4103/jpp.jpp_32_21.
20. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020 Apr 1;21(4):766-81. doi: 10.1093/pm/pnz216.
21. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911.
22. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
23. Филатова ЕС, Каратеев АЕ, Шахраманова ЕЛ и др. Оценка эффективности комплексной анальгетической терапии, включающей комбинацию витаминов группы В, при сочетании остеоартрита и хронической боли в нижней части спины (результаты пилотного открытого клинического исследования). *Современная ревматология*. 2024;18(2):56-61. [Filatova ES, Karateev AE, Shakhramanova EL, et al. Evaluation of the efficacy of complex analgesic therapy, including a combination of B vitamins, in patients with combination of osteoarthritis and chronic non-specific low back pain (results of an open-label pilot clinical trial). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):56-61. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-56-61.
24. Zheng L, Zhang Z, Sheng P, Mobasheri A. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Res Rev*. 2021 Mar;66:101249. doi: 10.1016/j.arr.2020.101249. Epub 2020 Dec 29.
25. Rojas-Rodriguez J, Escobar-Linares LE, Garcia-Carrasco M, et al. The relationship between the metabolic syndrome and energy-utilization deficit in the pathogenesis of obesity-induced osteoarthritis. *Med Hypotheses*. 2007;69(4):860-8. doi: 10.1016/j.mehy.2007.01.075. Epub 2007 Mar 21.
26. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. *Perm J*. 2022 Jun 29;26(2):89-97. doi: 10.7812/TPP/21.204. Epub 2022 Jun 17.
27. Shen S, Liang Y, Zhao Y, et al. Dietary supplementation of vitamin B₁ prevents the pathogenesis of osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Jul 23;121(30):e2408160121. doi: 10.1073/pnas.2408160121.
28. Fang Z, Hu Q, Liu W. Vitamin B₆ alleviates osteoarthritis by suppressing inflammation and apoptosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Jun 6;25(1):447. doi: 10.1186/s12891-024-07530-x.
29. Hong H, Chen L, Zhong Y, et al. Associations of Homocysteine, Folate, and Vitamin B₁₂ with Osteoarthritis: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2023 Mar 28;15(7):1636. doi: 10.3390/nu15071636.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.01.2025/21.02.2025/25.02.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

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

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

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

Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня мочевой кислоты, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В., Кузьмина Я.И.

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

Фебуксостат — препарат выбора при сниженной функции почек, однако режим его дозирования и реальная эффективность максимально допустимых доз для достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) у таких пациентов изучены недостаточно.

Цель исследования — сравнение доз фебуксостата, необходимых для достижения целевого уровня МК сыворотки крови, у пациентов с подагрой при нормальной или близкой к нормальной (скорость клубочковой фильтрации, СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) и умеренно сниженной (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) функции почек.

Материал и методы. В исследование включено 159 больных подагрой, не получавших уратснижающие препараты, у которых сывороточный уровень МК составлял >360 мкмоль/л. Пациенты были разделены на две группы: с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² (n=123) и СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² (n=36). Всем пациентам назначался фебуксостат в дозе 80 мг/сут; если целевой уровень МК в сыворотке не был достигнут, дозу препарата увеличивали до 120 мг/сут. Период наблюдения составлял не менее 6 мес (26 нед).

До начала и после окончания наблюдения выполняли клинический анализ крови, определение сывороточного уровня глюкозы, креатинина, МК, трансаминаз, креатинфосфокиназы. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI.

В двух группах пациентов анализировали изменения сывороточного уровня МК, вероятность достижения целевого уровня МК в крови (<360 мкмоль/л) на фоне терапии фебуксостатом и необходимую для этого дозу препарата.

Результаты и обсуждение. Изучены данные 152 пациентов, завершивших исследование: 34 из 36 с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и 118 из 123 с СКФ >60 мл/мин/1,73 м². За время наблюдения достигли целевого уровня МК в сыворотке крови 129 (84,9%) из 152 пациентов: 101 (85,6%) из 118 с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² и 28 (82,4%) из 34 с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² (p=0,6). При СКФ >60 мл/мин/1,73 м² для достижения целевого уровня МК 68 (67,3%) пациентам было достаточно дозы фебуксостата 80 мг/сут и 33 (32,7%) — 120 мг/сут, а при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² такие дозы потребовались соответственно 13 (46,4%) и 15 (53,6%) пациентам (p=0,04). Доза препарата, назначаемая в соответствии с титрованием до достижения целевого уровня МК, в группе с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² была статистически значимо меньше (93,1±18,9 мг/сут), чем в группе с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² (101,4±20,3 мг/сут), p=0,04.

Заключение. Эффективность фебуксостата не уменьшается у пациентов с подагрой и умеренным снижением функции почек, достижение у них целевого уровня МК возможно более чем в 80% случаев, но сопряжено с необходимостью применения максимальных суточных доз препарата.

Ключевые слова: подагра; фебуксостат; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; мочевая кислота.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ. Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня мочевой кислоты, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек. Современная ревматология. 2025;19(2):92–97.
DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-92-97

The dose of febuxostat required to achieve the target level of uric acid in patients with normal and impaired renal function

Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V., Kuzmina Ya.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Febuxostat (FS) is the drug of choice in impaired renal function, but the dosage regimen and the actual efficacy of the maximum allowable doses required to achieve the target uric acid (UA) level in patients with impaired renal function have not been adequately studied.

Objective: to compare the dosage of FS required to achieve the target level of UA in blood serum in patients with gout with normal or near normal (glomerular filtration rate (GFR) >60 ml/min/1.73 m²) and moderately impaired (GFR 30–60 ml/min/1.73 m²) renal function.

Material and methods. The study included 159 patients with gout who were not receiving urate-lowering medication and had serum UA levels above 360 μmol/l. The patients were divided into two groups: with GFR >60 ml/min/1.73 m² (n=123) and GFR 30–60 ml/min/1.73 m² (n=36). All patients were prescribed FS at a dose of 80 mg/day. If the target serum level of UA was not reached, the dose of the drug was increased to 120 mg/day. The observation period was at least 6 months (26 weeks).

Before the start and after the end of the observation period, complete blood count (CBC), serum levels of glucose, creatinine, UA, transaminases and creatine phosphokinase were assessed. GFR was calculated according to CKD-EPI formula. In two groups of patients, changes in UA serum levels, the probability of reaching the target UA level in the blood ($<360 \mu\text{mol/l}$) against the background of FS therapy and the dose of the drug required for this were analyzed.

Results and discussion. Data from 152 patients who completed the study were analyzed: 34 of 36 patients with GFR 30–60 ml/min/1.73 m² and 118 of 123 with GFR >60 ml/min/1.73 m². During the observation period, 129 (84.9%) of 152 patients reached the target level of serum UA: 101 (85.6%) of 118 patients with GFR >60 ml/min/1.73 m² and 28 (82.4%) of 34 with GFR 30–60 ml/min/1.73 m² ($p=0.6$). In the GFR >60 ml/min/1.73 m² group in 68 (67.3%) patients FS dose of 80 mg/day was enough to achieve the target level of UA and in 33 (32.7%) the dose of 120 mg/day was required, and for the GFR 30–60 ml/min/1.73 m² group such doses were required in 13 (46.4%) and 15 (53.6%) patients, respectively ($p=0.04$). The dose of the prescribed drug after the adjustment until the target level of UA was reached was statistically lower in patients with GFR >60 ml/min/1.73 m² (93.1 ± 18.9 mg/day) than in the group of patients with GFR 30–60 ml/min/1.73 m² (101.4 ± 20.3 mg/day), $p=0.04$.

Conclusion. The efficacy of FS does not decline in patients with gout and moderate decline in renal function. In more than 80% of cases it is possible to achieve the target level of UA in these patients, but it is associated with the need to use the maximum daily doses of the drug.

Keywords: gout; febuxostat; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; uric acid.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI. The dose of febuxostat required to achieve the target level of uric acid in patients with normal and impaired renal function. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(2):92–97.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-92-97

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Известно, что высокий уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки, как и сформированные кристаллы МУН могут способствовать прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [2, 3].

В последних рекомендациях ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) представлена новая стратегия лечения болезни, при этом особое внимание уделяется уратснижающей терапии как единственному способу достижения целевого уровня МК сыворотки и полной ремиссии подагры [4, 5]. Ранее на практике мы убедились в действенности этой стратегии: снижение уровня МК <360 мкмоль/л в сыворотке крови посредством длительного приема ингибиторов ксантиноксидазы способствует растворению кристаллов МУН и предотвращению приступов артрита [6].

Сегодня в Российской Федерации доступны два уратснижающих препарата — ингибиторы ксантиноксидазы аллопуринол и фебуксостат. Одна из отличительных черт фебуксостата — отсутствие связи между значениями его почечного клиренса и функциональными возможностями почек, что минимизирует риск дозозависимых нежелательных явлений (НЯ) при приеме препарата, в том числе смертельных реакций гиперчувствительности. Частота последних может возрастать при стартовом назначении высоких доз аллопуринола у пациентов с почечной недостаточностью [7], соответственно, фебуксостат может быть предпочтительным для пациентов с подагрой и ХБП. Обнадёживает, что появляется все больше данных о безопасности фебуксостата, в частности у пациентов с ХБП [8, 9]. Фебуксостат рассматривается и как наиболее предпочтительный препарат в отношении эффективности и нефропротекции для пациентов с подагрой со сниженной функцией почек [10]. Однако режим его дозирования и реальная эффективность максимально допустимых доз для достижения целевого уровня МК у таких пациентов изучены недостаточно.

Цель исследования — сравнение доз фебуксостата, необходимых для достижения целевого уровня МК сыворотки крови, при назначении этого препарата в соответствии с рекомендациями по лечению подагры пациентам с нормальной (скорость клубочковой фильтрации, СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) и умеренно сниженной (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) функцией почек.

Материал и методы. В ретроспективное когортное наблюдательное исследование включено 159 пациентов.

Критерии включения: пациенты с подагрой в возрасте старше 18 лет, соответствовавшие критериям ACR/EULAR и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие уратснижающей терапии как минимум за месяц до начала настоящего наблюдения; наличие ГУ (МК сыворотки >360 мкмоль/л).

Критерии не включения: нормоурикемия; пациенты, не способные выполнить действие/процедуру; наличие иных воспалительных ревматических заболеваний, в том числе других микрокристаллических артропатий; наличие опухолевых заболеваний в анамнезе; беременность, кормление грудью на момент отбора в исследование.

Критерии исключения: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) сыворотки $>2,5$ норм; развитие НЯ; отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам назначался фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут; если целевой уровень МК в сыворотке крови (<360 мкмоль/л) не был достигнут, доза увеличивалась до 120 мг/сут. Период наблюдения охватывал не менее 6 мес (26 нед) непрерывного применения фебуксостата, по истечении которых проводилось повторное обследование. Исходно оценивались: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ, который рассчитывали по формуле Кетле), наличие подкожных тофусов, сопутствующих заболеваний. Лабораторные исследования проводились до начала и после завершения 26 нед терапии фебуксостатом и включали: клинический анализ крови, определение сывороточного уровня глюкозы, креатинина, МК, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы (КФК). СКФ вычисляли по формуле CKD-EPI [11].

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Все пациенты (n=159)	Пациенты с СКФ >60 мл/мин/1,73 м ² (n=123)	Пациенты с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (n=36)	p
Общая характеристика				
Возраст, годы, M±SD	49,9±11,1	47,5±10,8	58,1±8,1	0,0001
Пол, n (%): мужчины/женщины	149 (93,7)/10 (6,3)	116 (94,3)/7 (5,7)	33 (91,7)/3 (8,3)	0,3
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30,6±5,5	30,5±5,1	31,1±7,0	0,6
Лабораторные данные				
МК, мкмоль/л, M±SD	515,6±121,7	514,1±107,3	528,3±149,7	0,5
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	97,9±23,9	88,9±13,0	129,2±26,8	0,0001
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,5 [16,8; 26,7]	21,0 [17,7; 26,8]	19,1 [15,4; 26,6]	0,3
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,8 [17,6; 37,0]	28,9 [19,1; 37,2]	20,5 [14,4; 31,6]	0,3
КФК, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	128,2 [78; 161,4]	97 [82,0; 163,0]	102,9 [67,0; 136,0]	0,2
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,6±0,9	5,6±0,9	5,4±0,6	0,4
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	79,0±21,0	87,6±14,8	49,2±8,4	0,0001
Клинические данные				
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 15]	9,2 [4,7; 14,6]	10,4 [5,6; 16,0]	0,2
Наличие подкожных тофусов, n (%)	69 (43,4)	48 (39)	21 (58,3)	0,04
Сопутствующие заболевания				
СД, n (%)	15 (9,4)	11 (8,9)	4 (11,1)	0,2
АГ, n (%)	69 (43,4)	47 (38,2)	22 (61,1)	0,02

Примечание. СД — сахарный диабет.

Анализировались изменения сывороточного уровня МК, СКФ, определялась доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня МК, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft. Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), средние значения со стандартным отклонением (M±SD). При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным — критерий χ^2 . В случае сопоставления зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для отдельных параметров был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. Характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование (n=159), приведена в табл. 1.

СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 36 (22,6%) из 159 пациентов. Больные с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек были статистически значимо старше ($p < 0,0001$), имели ожидаемо больший сывороточный уровень креатинина ($p < 0,0001$), меньшую СКФ ($p < 0,0001$), кроме того, у них чаще выявлялись подкожные тофусы ($p = 0,04$) и артериальная гипертензия — АГ ($p = 0,02$; см. табл. 1).

За время наблюдения из исследования исключено 7 пациентов (3 — из-за повышения уровня АЛТ $> 2,5$ норм, причем у 2 из них была нормальная и у 1 — сниженная функция почек), 4 отказались от дальнейшего участия в исследовании (3 с нормальной и 1 со сниженной функцией почек). Таким образом, в итоговый анализ вошли 152 пациента,

завершивших 6-месячное исследование (34 с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и 128 с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²).

За время наблюдения у 129 (84,9%) из 152 пациентов достигнут целевой уровень МК в сыворотке. Их число было сопоставимым в группах с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² (101 из 118, 85,6%) и с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² (28 из 34, 82,4%), $p = 0,6$.

Мы также проанализировали необходимую дозу фебуксостата у 129 пациентов, которые успешно достигли целевого уровня МК на фоне терапии этим препаратом (см. рисунок).

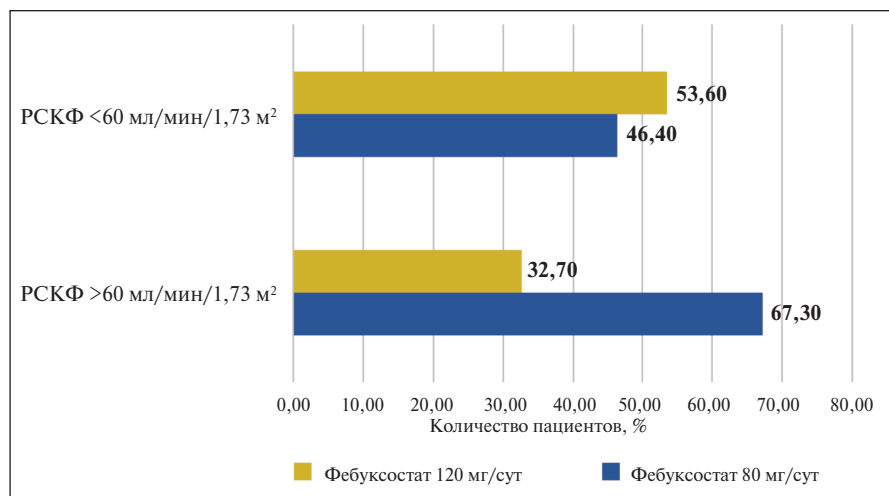
Для достижения целевого уровня МК при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² 68 (67,3%) пациентам было достаточно дозы 80 мг/сут и 33 (32,7%) — 120 мг/сут, а при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² такие дозы потребовались соответственно 13 (46,4%) и 15 (53,6%) пациентам ($p = 0,04$).

Доза фебуксостата, назначаемая в соответствии с титрованием до целевого уровня МК, в группе пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² была значимо меньше, чем в группе пациентов с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м², и составляла в среднем $93,1 \pm 18,9$ мг/сут и $101,4 \pm 20,3$ мг/сут соответственно ($p = 0,04$).

Динамика сывороточного уровня МК у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек на фоне приема фебуксостата в течение 6 мес представлена в табл. 2.

Оценивалась также разность концентраций МК до и после терапии фебуксостатом у пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², которая при нормальной функции почек составила $235,4 [128,6; 308,8]$ мкмоль/л, при сниженной — $269,9 [159,0; 348,0]$ мкмоль/л. Эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,2$).

Обсуждение. Данное клиническое исследование первое, в котором первоначальной целью было сравнение доз фе-



Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня МК, у пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² (n=101) и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (n=28). PСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

The dose of FS required to reach the target level of UA in patients with GFR >60 ml/min/1.73 m² (n=101) and GFR <60 ml/min/1.73 m² (n=28). PСКФ – calculated glomerular filtration rate

суточную дозу препарата (120 мг) принимали более половины (53,7%), тогда как среди пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² – не более трети (32,7%). Это контрастирует с данными работы Y.E. Kim и соавт. [13], в которой для достижения целевого уровня МК пациентам с ХБП 4–5-й стадии требовалась меньшая доза фебуксостата (50,0±16,5 мг/сут), чем пациентам с нормальной функцией почек (60,0±19,8 мг/сут), p<0,01. Однако эти авторы использовали меньшие дозы препарата (40–80 мг/сут). В исследовании R. Koto и соавт. [14] у 50% больных подагрой с ХБП 3–4-й стадии, получавших фебуксостат в дозе 20 мг/сут, вероятность достижения целевого уровня МК, как и в нашей работе, снижалась, но при использовании препарата в дозе 60 мг/сут целевой уровень МК был достигнут у большинства пациентов.

В любом случае принципиально важно, что эффективность фебуксостата не снижалась и в абсолютном исчис-

Таблица 2. Динамика сывороточного уровня МК, М±SD
Table 2. The dynamics of the serum UA level, M±SD

Уровень МК сыворотки	Все пациенты (n=152)	Пациенты с СКФ >60 мл/мин/1,7 м² (n=118)	Пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (n=34)	p
До начала терапии, мкмоль/л	515,8±118,9	512,3±109,1	527,7±149,3	0,5
После 6 мес терапии, мкмоль/л	295,5±76,2	298,9±78,5	283,6±67,2	0,3

буксостата, назначаемых в соответствии с действующими рекомендациями по лечению болезни для достижения целевого уровня МК у пациентов с нормальной или близкой к нормальной (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) и умеренно сниженной (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) функцией почек, при этом доза препарата сознательно не лимитировалась. Данный факт крайне важен, так как, согласно инструкции по применению препарата, его использование при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² противопоказано, но каких-либо требований к ограничению дозы у пациентов с ХБП при СКФ >30 мл/мин/1,73 м² не приведено [12].

Ранее нами было показано, что целевой уровень МК у пациентов с подагрой при терапии фебуксостатом может быть достигнут даже при большем, чем в нашем исследовании, снижении СКФ (15–30 мл/мин/1,73 м²) [8]. Вероятность достижения целевого уровня МК не зависит от исходной СКФ, составляет 82% при ХБП 3-й стадии, 81% при ХБП 4-й стадии и практически не отличается от таковой у пациентов с СКФ >90 мл/мин/1,73 м² (83%). Однако в этой работе не исследовались дозы препарата, необходимые для поддержания желаемого уровня урикемии.

Как уже было сказано, вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при 6-месячной терапии фебуксостатом у пациентов с ХБП не снижается, но, по-видимому, для этого требуются большие дозы. Так, среди пациентов с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3-й стадии) максимально возможную

лени, исходя из полученных значений дельты уровня МК в сыворотке крови. Так, в крупном исследовании APEx изучалась возможность лечения пациентов со сниженной функцией почек, но в группе фебуксостата доза не менялась в зависимости от функции почек, а в группе аллопуринола учитывался уровень креатинина при выборе максимальной допустимой дозы. Целевого уровня МК при приеме фебуксостата достигла большая часть пациентов (76–94%), при назначении аллопуринола – 41%, в группе плацебо – всего 1% (p<0,05 для всех случаев) [15]. В другом, более крупном исследовании CONFIRMS, в котором сравнивалась эффективность и безопасность уратснижающей терапии при назначении фебуксостата в дозах 40 или 80 мг/сут и аллопуринола в дозе 300 мг/сут (при снижении функции почек – в дозе 200 мг/сут), доля пациентов, достигших сывороточного уровня МК <6 мг/дл, составила 45, 67 и 42% соответственно. У пациентов с любым (легким или умеренным) нарушением функции почек частота ответа на терапию в группе фебуксостата 80 мг/сут (360 из 503 пациентов, 71,6%) значительно превышала таковую в группе фебуксостата 40 мг/сут (238 из 479 пациентов, 49,7%) и в группе аллопуринола 200–300 мг/сут (212 из 501 пациента, 42,3%), p<0,001 для каждого сравнения. Кроме того, в группе пациентов с почечной недостаточностью частота ответа на терапию при использовании фебуксостата в дозе 40 мг/сут, т. е. в минимальной дозе, была значительно выше, чем в группе аллопуринола (p=0,021) [16, 17].

В нашей работе стартовая доза фебуксостата составляла 80 мг/сут, тогда как, вероятно, у части пациентов для достижения поставленной цели было бы достаточно и 40 мг/сут. В связи с этим можно сделать вывод, что фебуксостат может назначаться и в меньшей дозе (40 мг/сут), тем более что в Российской Федерации теперь доступен оригинальный фебуксостат (Аденурик®), таблетка которого имеет насечку для деления. Аденурик® — первый зарегистрированный в России препарат для пациентов с неэффективностью аллопуринола, он позволяет достичь целевого уровня МК в крови в 85% случаев [18].

По мнению R.J. Johnson и соавт. [19], у больных подагрой с ХБП титрование дозы уратснижающих препаратов следует

проводить медленнее и начинать с меньшей дозы (20–40 мг/сут фебуксостата, суточную дозу которого при ХБП можно не лимитировать). Однако наиболее важно, что основная задача терапии — поддержание уровня МК сыворотки <360 мкмоль/л — остается неизменной независимо от функции почек.

Заключение. Таким образом, следует констатировать, что эффективность фебуксостата не снижается у пациентов с подагрой и умеренным нарушением функции почек и достижение у них целевого уровня МК при ХБП 3-й стадии возможно более чем в 80% случаев, но сопряжено с необходимостью применения максимальных суточных доз препарата.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(1):5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)].
- Uchida S, Kumagai T, Chang WX, et al. Time to Target Uric Acid to Retard Chronic Kidney Disease Progression. *Contrib Nephrol*. 2018;192:56-68. doi: 10.1159/000484279. Epub 2018 Jan 23.
- Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-65. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(1):60-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65.
- Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(2):129-133 (In Russ.)].
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
- Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020; 14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2): 97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):47-56. doi: 10.1016/0002-9343(84)90743-5.
- Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on renal function. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(3):140-147. (In Russ.)].
- Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Эффективность фебуксостата у пациентов с умеренным снижением функции почек: результаты пилотного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20(10):6-11. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Efficacy of Febuxostat in Patients with Moderate Renal Impairment: Results of a Pilot Study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20(10): 6-11. (In Russ.)].
- Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и подагрой: реален ли нефропротективный эффект? Современная ревматология. 2024;18(5):135-140. [Eliseev MS, Kuzmina YaI. Febuxostat in patients with hyperuricemia and gout: is the nephroprotective effect real? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):135-140. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-135-140.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9): 604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Аденурик® (Фебуксостат). [The State Register of Medicines. Registration certificate. Adenuric® (Febuxostat)]. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d5196ee-80a6-452d-af8c-4ef036b2d765.
- Kim YE, Ahn SM, Oh JS, et al. Febuxostat dose requirement according to renal function in patients who achieve target serum urate levels: A retrospective cohort study. *Joint Bone Spine*. 2024 Mar;91(2):105668. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105668. Epub 2023 Nov 29.
- Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, Yamanaka H. Factors associated with achieving target serum uric acid level and occurrence of gouty arthritis: A retrospective observational study of Japanese health insurance claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 Feb; 30(2):157-168. doi: 10.1002/pds.5127. Epub 2020 Sep 16.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
- Gunawardhana L, Becker MA, Whelton A, et al. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with

gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2018 May 30;20(1):99. doi: 10.1186/s13075-018-1593-0.

18. Chikina M., Eliseev M., Sheliabina O. Application of the EULAR 2016 guidelines

for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a six-month prospective study). *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):1761.2-1761. doi 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5171.

19. Johnson RJ, Mandell BF, Schlesinger N, et al. Controversies and practical management

of patients with gout and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024 Oct;106(4):573-582. doi: 10.1016/j.kint.2024.05.033. Epub 2024 Jul 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
25.01.2025/27.03.2025/29.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was carried out as a part of the basic research project on topic “Development of approaches for phenotyping of autoinflammatory degenerative rheumatic diseases on the basis of comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with bone, cartilage, muscle and adipose tissue condition” №125020501433-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>
Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

Опыт применения селективного ингибитора Янус-киназ упадацитиниба у пациента с псориатическим артритом (клиническое наблюдение)

Лушпаева Ю.А.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень
Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Представлен пациент с псориатическим артритом (ПсА) и ладонно-подошвенным псориазом, резистентный к стандартной терапии, у которого после назначения упадацитиниба в дозе 15 мг/сут наблюдалось значительное снижение активности основного заболевания, а с 3-го месяца лечения достигнута ремиссия. В течение 6 мес терапии нежелательных явлений не отмечалось.

Ключевые слова: псориатический артрит; ингибиторы Янус-киназ; упадацитиниб; биологическая/таргетная терапия.

Контакты: Юлия Арнольдовна Лушпаева; lushpaevay@mail.ru

Для ссылки: Лушпаева ЮА. Опыт применения селективного ингибитора Янус-киназ упадацитиниба у пациента с псориатическим артритом (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2025;19(2):98–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-98-101

The use of selective Janus kinase inhibitor upadacitinib in a patient with psoriatic arthritis (clinical observation)

Lushpaeva Yu.A.

Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tumen
54, Odesskaya Street, Tumen 625023, Russia

We describe a patient with psoriatic arthritis (PSA) and palmoplantar psoriasis, resistant to standard therapy, who observed a significant decrease in disease activity on the background of upadacitinib at a dose of 15 mg/day. Remission was achieved by the 3rd month of treatment. No adverse phenomena were observed within 6 months of treatment.

Keywords: psoriatic arthritis; Janus kinase inhibitors; upadacitinib; biologic/targeted therapy.

Contact: Yulia Arnoldovna Lushpaeva; lushpaevay@mail.ru

For reference: Lushpaeva YuA. The use of selective Janus kinase inhibitor upadacitinib in a patient with psoriatic arthritis (clinical observation). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal 2025;19(2):98–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-98-101

По современным представлениям псориатический артрит (ПсА) является периферическим фенотипом спондилоартрита (СпА), встречается у 30% пациентов с псориазом (ПсО) и рассматривается как воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата при ПсО [1–3]. Для лечения ПсА применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные сБПВП и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1]. Новая редакция Федеральных клинических рекомендаций для лечения пациентов с ПсА, резистентных к сБПВП, предусматривает использование ингибиторов Янус-киназ, включая тофацитиниб (ТОФА) и упадацитиниб (УПА) [1]. УПА доказал высокую эффективность и безопасность при назначении пациентам с ПсА в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых и длительных наблюдательных исследованиях [3–9], при этом особый интерес представляют публикации, оценивающие данный препарат в реальной клинической практике, что определило цель настоящей работы.

Представляем собственный опыт применения ингибитора Янус-киназ УПА у пациента с ПсА и ладонно-подошвенным ПсО, резистентного к стандартной терапии.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 43 лет, автослесарь, в сентябре 2023 г. обратился с жалобами на боль и отек правого коленного и правого голеностопного суставов, хромоту при ходьбе, высыпания с образованием «язв» и шелушением в области ладоней и подошв. Высыпания на коже ладоней впервые появились в 2017 г., обследован у дерматолога с диагнозом «дерматит неуточненный». Проводилась терапия топическими препаратами глюкокортикостероидов (ГК) с хорошим эффектом. В 2020 г. после стресса отмечалось усиление высыпаний на ладонях, появились схожие элементы на коже подошв. В связи с карантинными мероприятиями, обусловленными новой коронавирусной инфекцией, пациент не смог попасть на консультацию к специалистам и самостоятельно вводил бетаметазон внутримышечно 1 раз в 2–3 мес с положительным эффектом. В 2022 г. возник выраженный отек правого коленного сустава. Обратился к травматологу-ортопеду



Рис. 1. Изменения кожи ладоней и подошв до приема УПА: а — ладонный псориаз. Типичные псориатические бляшки с характерным шелушением; б — подошвенный псориаз

Fig. 1. Palmar and plantar skin changes before UPA treatment: а — palmar psoriasis. Typical psoriatic plaques with characteristic peeling; б — plantar psoriasis

Динамика показателей активности ПсА и ПсО на фоне терапии УПА
The dynamics of activity indicators of PsA and psoriasis on the background of upadacitinib (UPA) therapy

Показатель	До терапии	После 1 мес терапии	После 6 мес терапии
ООЗП по ВАШ, см	9	5	2
Боль в суставах по ВАШ, см	9	4	2
PASI	6	1,4	0
DAS28-СРБ	3,7	2,7	1,5
СОЭ, мм/ч	35	12	10
СРБ, мг/л	58,6	7	5

Примечание. ООЗП — общая оценка здоровья пациентом; PASI (Psoriasis Area Severity Index) — индекс оценки тяжести и распространенности псориаза; DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28) — индекс оценки активности болезни для 28 суставов с включением СРБ.

и с диагнозом «гонартроз» неоднократно получал внутрисуставную инъекционную терапию препаратами гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата без эффекта. После очередного внутрисуставного введения развился гнойный артрит, и пациент был госпитализирован. Через 1 мес после выписки из стационара отмечалось усиление высыпаний на коже ладоней и подошв, в связи с чем вводился бетаметазон 1 раз в 1–2 мес. При попытке отмены ГК кожные высыпания возобновлялись. С момента выписки из стационара сохранялись признаки воспаления коленного сустава, появился артрит правого голеностопного сустава.



Рис. 2. Кожа ладоней через 4 нед терапии УПА. Единичные очаги шелушения

Fig. 2. Palmar skin after 4 weeks of UPA therapy. Single foci with peeling

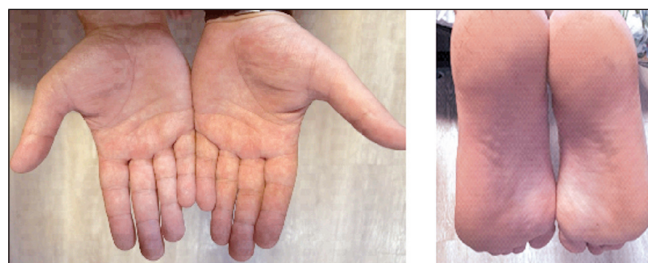


Рис. 3. Кожа ладоней и подошв через 6 мес терапии УПА. Чистая кожа

Fig. 3. Palmar and plantar skin after 6 months of UPA therapy. Clear skin

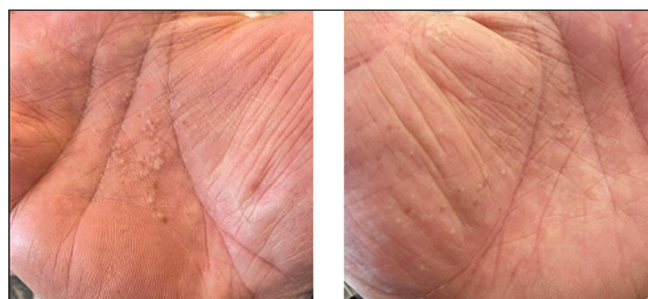


Рис. 4. Первичные элементы — типичные пустулы в дебюте ладонно-подошвенного ПсО

Fig. 4. Primary elements — typical pustules in the debut of the palmoplantar psoriasis

При осмотре общее состояние удовлетворительное, температура тела — 36,5 °С. Телосложение нормостеническое, рост — 178 см, масса тела — 95 кг. Индекс массы тела — 30. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление — 125/70 мм рт. ст., пульс — 78 ударов в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыхательных движений — 16 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. На коже ладоней и подошв — псориатические высыпания (рис. 1, а, б).

При рентгенографии таза, кистей и стоп, магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных суставов патологические изменения не выявлены. При МРТ позвоночника определялись дегенеративно-дистрофические изменения (остеохондроз, спондилоартроз) грудного, поясничного и крестцового отделов, спондилез грудного отдела. При рент-



Рис. 5. Варианты ПсА кистей: а — дистальная форма у мужчины 48 лет; б — полиартрит с поражением отдельных дистальных и проксимальных межфаланговых суставов и дактилитом I и V пальцев левой кисти у женщины 40 лет; в — мутилирующая форма с дегенерацией связочного аппарата, укорочением пальцев за счет остеолиза у женщины 56 лет; г — мутилирующая форма с развитием контрактур суставов кистей у ВИЧ-инфицированного мужчины 34 лет.

Фото — из архива автора

Fig. 5. Variants of hand psoriasis: а — distal form in a 48-year-old man; б — polyarthrititis with lesion on individual distal and proximal interphalangeal joints and dactylitis of the I and V fingers of the left hand in a 40-year-old woman; в — a mutilating form with degeneration of the ligamentous apparatus, shortening of the fingers due to osteolysis in a 56-year-old woman; г — a mutilating form with development of contractures of the wrists in a 34-year-old HIV-infected man. Photos — from the author's archive

генографии коленных суставов обнаружены признаки гонартроза III стадии справа, I стадии слева по классификации Kellgren—Lawrence.

Пациент был осмотрен дерматологом, установлен диагноз: ПсА, асимметричный олигоартрит (правого коленного и голеностопного суставов) умеренной степени активности (DAS28=3,7), HLA-B27 отрицательный. Вторичный гонартроз III стадии справа и I стадии слева. Псориаз ладонный и подошвенный, обострение, прогрессирующая стадия. Назначены метотрексат (MT) подкожно с повышением дозы 1 раз в месяц до 15 мг/нед (использование дозы >15 мг/нед сопровождалось выраженными явлениями диспепсии) и курс пероральных ГК для купирования «синдрома отмены», вызванного бесконтрольным применением бетаметазона. На фоне данной терапии при попытке отмены ГК отмечалось повышение клинических и лабораторных показателей активности.

В январе 2023 г. в связи с неэффективностью стандартной терапии, формированием гормонозависимости и с учетом пожеланий пациента после проведения врачебной комиссии начато лечение УПА в дозе 15 мг/сут. Через 4 нед приема УПА наблюдались купирование артрита голеностопного сустава, значительное уменьшение симптомов артрита правого коленного сустава, нормализация острофазовых показателей, регистрировалась низкая активность болезни. Через 3 мес терапии зафиксирована ремиссия ПсО и ПсА, которая сохранялась и через 6 мес терапии УПА (см. таблицу, рис. 2, 3). Минимально выраженная боль (2 см по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) носила механический характер и была обусловлена наличием вторичного гонартроза. За 6 мес лечения УПА нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждение. ПсА — воспалительное заболевание, которое входит в группу СпА и возникает у пациентов с кожным ПсО [10]. Помимо артрита и поражения кожи, для ПсА характерно развитие дактилита, энтезита, спондилита и сакроилиита [1]. ПсА выявляется примерно у 30% пациентов с ПсО, причем более чем у 60% из них псориатическое поражение кожи отмечается за несколько лет до появления артрита, у остальных артрит предшествует кожному ПсО или развивается одновременно с ним (особенно у детей и пациентов старше 50 лет) [2, 3, 11, 12]. Наиболее распространенное проявление ПсА — полиартрит, который встречается у 59–68% больных, олигоартрит регистрируется у 13–26% [2, 3, 11, 12]. ПсО — гетерогенный патологический процесс с широким клиническим спектром вариантов поражения кожного покрова. ПсО ладоней и подошв — разновидность пустулезного ПсО, поражающего исключительно кожу ладоней и стоп [13]. К сожалению, у нашего пациента данная форма ПсО вовремя не была распознана дерматологами, несмотря на типичные кожные симптомы (рис. 4).

При этом ранняя диагностика ПсО и своевременное назначение адекватной терапии могут иметь решающее значение для сдерживания прогрессирования как кожных проявлений, так и артрита. Исходя из клинической оценки, выделяют пять основных вариантов ПсА: артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп; симметричный полиартрит (ревматоидоподобная форма); мутилирующий артрит (рис. 5); асимметричный моно-, олигоартрит; псориатический спондилит [1]. Однако у некоторых пациентов клиническая картина имеет смешанный характер, а со временем число вовлеченных суставов и клинические проявления могут изменяться.

Хотя определены отдельные группы пациентов с ПсО, имеющих повышенный риск развития ПсА (тяжелая степень поражения кожи, поражение ногтей, использование ретиноидов) [2, 3, 11, 12], по мнению автора, появление изменений суставов или периартикулярных тканей при любой форме ПсО следует рассматривать как ПсА, пока не доказано обратное. В помощь специалистам создан опросник PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) для выявления ПсА у больных ПсО [1]. У нашего пациента регистрировалась ладонно-подошвенная форма ПсО, не относящаяся к «тяжелым» и «распространенным», но резко ухудшающая качество жизни, так как больной практически лишился возможности работать по специальности и при этом развился стойкий олигоартрит с поражением коленного и голеностопного суставов, резистентный к СБПВП. Особого внимания заслуживает то, что, несмотря на явные признаки воспаления суставов и высокие острофазовые маркеры, пациент длительно наблюдался травматологами-ортопедами без консультации ревматолога и получал внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты, назначение которых не показано при артритах, а очередное локальное введение привело к развитию гнойного артрита. Травматологи-ортопеды (хирурги) обязаны помнить, что локальная инъекционная терапия такими препаратами должна проводиться только при исключении воспалительного ревматического заболевания.

Для лечения ПсА применяются НПВП, локальные инъекции ГК, СБПВП, ГИБП, ингибиторы фосфодиэстеразы 4 (Апремиласт). Назначаются также ингибиторы Янус-киназы ТОФА и УПА при отсутствии ограничений для их использования. Для ТОФА это возраст старше 65 лет, наличие высокого

риска развития тромбоэмболических осложнений, факторов риска кардиоваскулярных заболеваний, перенесенных серьезных сердечно-сосудистых событий, сердечной недостаточности, а также применение гормональных контрацептивов [1]. Для УПА таких ограничений не указано, при этом препарат показал эффективность в отношении артрита, энтезита, дактилита, спондилита, ПсО как в комбинации с МТ, так и в виде монотерапии [5, 6, 8]. В представленном наблюдении УПА продемонстрировал значимый эффект: уже через 4 нед после начала его приема отмечалось стойкое

снижение активности болезни, через 3 мес зарегистрирована медикаментозная ремиссия, отменены ГК, а через 6 мес сохранялась положительная динамика как ПсО, так и ПсА. Больной хорошо переносил УПА, в течение 6 мес лечения нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность УПА при прогрессирующем течении ПсА, резистентного к стандартной терапии. УПА может стать перспективным препаратом для лечения ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2024. [Federal clinical guidelines Psoriatic Arthritis. 2024]. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
2. Kimak A, Robak E, Makowska J, Wozniacka A. Psoriatic Arthritis: Development, Detection and Prevention: A Scoping Review. *J Clin Med*. 2023 Jun 5;12(11):3850. doi: 10.3390/jcm12113850.
3. Azuaga A, Ramirez J, Canete J. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 3;24(5):4901. doi: 10.3390/ijms24054901.
4. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 May 15;83(6):706-719. doi: 10.1136/ard-2024-225531.
5. Nash P, Richette P, Gossec L, et al. Upadacitinib as monotherapy and in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 3;61(8):3257-3268. doi: 10.1093/rheumatology/keab905.
6. Mease P, Lertratanakul A, Anderson J, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):312-320. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218870. Epub 2020 Dec 3.
7. Sarabia S, Ranjith B, Koppikar S, Wijeratne D. Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2022 Sep 27;6(1):71. doi: 10.1186/s41927-022-00287-7.
8. Burmester GR, Stigler J, Rubbert-Roth A, et al. Safety Profile of Upadacitinib up to 5 Years in Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: An Integrated Analysis of Clinical Trials. *Rheumatol Ther*. 2024 Jun; 11(3):737-753. doi: 10.1007/s40744-024-00671-4. Epub 2024 Apr 29.
9. Keeling S, Maksymowych W. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Jul;17(7):701-715. doi: 10.1080/17446666X.2021.1925541. Epub 2021 May 13.
10. Drosos A, Venetsanopoulou A, Voulgari P. Axial Spondyloarthritis: Evolving concepts regarding the disease's diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 2023 Nov;117:21-27. doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.026. Epub 2023 Jul 5.
11. Ritchlin C, Colbert R, Gladman D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 May 25; 376(21):2097. doi: 10.1056/NEJMcx170005.
12. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019 Sep 20;8:F1000 Faculty Rev-1665. doi: 10.12688/f1000research.19144.1. eCollection 2019.
13. Uppala R, Tsoi L, Harms P, et al. "Auto-inflammatory psoriasis" – genetics and biology of pustular psoriasis. *Cell Mol Immunol*. 2021 Feb;18(2):307-317. doi: 10.1038/s41423-020-0519-3. Epub 2020 Aug 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.01.2025/12.03.2025/15.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Лушпаева Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-4616-1259>.

Технические особенности и современные тенденции эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Полевой И.В.¹, Роскидайло А.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Макаров М.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Одно из клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС) — коксит. Он считается неблагоприятным прогностическим фактором и играет ключевую роль в инвалидизации пациентов. При прогрессировании заболевания показано эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС), которое помогает улучшить функциональный статус и качество жизни, что подтверждается как краткосрочными, так и долгосрочными наблюдениями. Однако ряд вопросов, связанных с эндопротезированием ТБС, продолжает обсуждаться: анестезиологическое пособие, выбор доступа, позиционирование вертлужного компонента в условиях анкилозирования, целесообразность выполнения тенотомии при неустраненной контрактуре бедра, возможность одномоментного проведения операции с двух сторон, очередность вмешательств при коррекции анкилоза позвоночника у пациентов с АС, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; тазобедренный сустав; эндопротезирование.

Контакты: Анастасия Александровна Роскидайло; roskidailo@mail.ru

Для ссылки: Полевой ИВ, Роскидайло АА, Лиля АМ, Макаров МА. Технические особенности и современные тенденции эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2025;19(2):102–106.
DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-102-106

Technical features and current trends of hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis

Polevoy I.V.¹, Roskidaylo A.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Makarov M.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Coxitis is one of the clinical manifestations of ankylosing spondylitis (AS). It is considered an unfavorable prognostic factor and plays a key role in patients' disability. As the disease progresses, total hip arthroplasty (THA) is indicated. It helps to improve functional status and quality of life, as confirmed by both short-term and long-term observations. However, there are still a number of issues related to THA that are being discussed: types of anesthesia care, choice of surgical access, positioning of acetabular component in ankylosis, the feasibility of tenotomy in unresolved hip contracture, the possibility of simultaneous surgery on both sides, the sequence of interventions in spinal ankylosis resolution in patients with AS. All these supports the need for further study of this problem.

Keywords: ankylosing spondylitis; hip joint; arthroplasty.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Roskidailo; roskidailo@mail.ru

For reference: Polevoy IV, Roskidaylo AA, Lila AM, Makarov MA. Technical features and current trends of hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(2):102–106. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2025-2-102-106

Коксит при анкилозирующем спондилите

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое, воспалительное, постепенно прогрессирующее заболевание, поражающее в первую очередь осевой скелет [1]. Самым частым внеаксиальным проявлением АС считается коксит — поражение тазобедренного сустава (ТБС). Именно коксит в сочетании с вовлечением крестцово-подвздошных суставов

играет ключевую роль в инвалидизации пациентов. Примерно в половине всех случаев коксита уже в возрасте до 40 лет отмечаются потеря трудоспособности, неуклонное прогрессирование заболевания и снижение качества жизни [2].

По данным метаанализа, клинические проявления коксита выявляются у 24–36% пациентов и, как правило, носят двусторонний характер [3]. Чаще всего дебют АС с коксита встре-

чается в юношеском возрасте. У взрослых пациентов проявления коксита диагностируются в среднем через 5 лет после начала заболевания [4].

В. Cruyssen и соавт. [5] показано, что в эндопротезировании ТБС нуждаются до 25% всех больных АС. По данным D.R. Jadon и соавт. [6], к факторам риска, которые увеличивают вероятность эндопротезирования ТБС, относятся: ювенильное начало заболевания, клинические и рентгенологические признаки поражения ТБС, ограничение аксиальной мобильности. В исследовании Н.А. Chen и соавт. [7] низкий индекс массы тела, дефицит костной массы по данным денситометрии были предикторами тяжелого коксита, а длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, наоборот, оказывал протективное действие.

Интересно, что у пациентов без явных клинических симптомов коксита на рентгенограммах обнаруживались его признаки — сужение суставной щели и остеофиты [8]. В настоящее время широкое распространение получила классификация BASRI-Hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index), с помощью которой оценивают рентгенологическое прогрессирование коксита при АС. Система включает специфические признаки АС: концентрическое сужение суставной щели, краевые остеофиты, эрозии суставных поверхностей, ацетабулярную протрузию. Выраженность изменений оценивается в диапазоне от 0 до 4 [9]. Истинный костный анкилоз обнаруживается лишь в 12% случаев, однако его может имитировать выраженная параартикулярная оксификация, что является важным отличительным признаком болезни. Выраженность гетеротопической оксификации определяется по A.F. Brooker и соавт. [10].

Эндопротезирование ТБС

В разное время хирургическое лечение поражения ТБС включало резекцию головки бедренной кости, остеотомию и миотомию бедра, синовэктомию либо интерпозиционную артропластику ТБС. Поскольку органосберегающие операции оказались неэффективными ввиду анатомических особенностей самого сустава, стало очевидным, что лишь эндопротезирование ТБС может эффективно улучшить функциональную способность пациента [5].

Первые сообщения об эндопротезировании ТБС у пациентов с АС относятся к 70-м годам XX в. Так, в 1976 г. R.S. Bisla и соавт. [11] опубликовали результаты наблюдения за пациентами с АС в среднем в течение 42 мес после операции. В исследовании E. Williams и соавт. [12] были проанализированы уже среднесрочные исходы эндопротезирования ТБС у 86 пациентов с АС, среднее время наблюдения достигало 7,1 года, а в 73% случаев был получен хороший или отличный результат.

S.E. Putnis и соавт. [13] проанализировали все доступные в англоязычной литературе публикации (около 30), посвященные эндопротезированию ТБС, в которых было указано количество наблюдений, тип имплантата (цементный или бесцементный), объем движений до и после операции, длительность наблюдения, а также выживаемость результатов и число ревизионных вмешательств. Стоит отметить, что в основном использовались цементные имплантаты, время наблюдения составляло от 1 года до 23 лет, объем движений в ТБС был статистически значимо большим, чем до операции, боль отсутствовала у ≥90% пациентов.

В отечественной литературе в последние годы также появился ряд работ, в которых изучались исходы эндопротезирования ТБС у пациентов с АС. А.О. Дубинин и соавт. [14] проанализировали функциональные показатели у пациентов с АС до хирургического лечения ТБС. В исследование было включено 170 больных АС, большинство из которых — лица мужского пола (80,6%). Возраст больных составил в среднем 38,1 года, продолжительность болезни — 17 лет, длительность поражения ТБС — 7,4 года. Функциональный статус оценивался по шкале Харриса (Harris Hip Score, HHS). Суммарный счет равнялся в среднем 38 баллам, оценка боли — 15,6 балла. Авторы сделали вывод, что наличие деформаций и выраженное ограничение движений указывают на высокую степень тяжести поражения ТБС у пациентов с АС до проведения эндопротезирования.

С.А. Лапшина и соавт. [15] оценили результаты эндопротезирования ТБС у 22 пациентов с АС, 16 из которых были позитивны по HLA-B27, а 58,3% имели высокие показатели по индексу активности АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS). Продemonстрирована эффективность артропластики крупных суставов со статистически значимым ($p < 0,05$) уменьшением боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уже в первый месяц, а также улучшением по Батскому функциональному индексу АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) и снижением активности по ASDAS через 6 и 12 мес после операции.

Краткосрочные результаты эндопротезирования ТБС у 17 пациентов с АС (5 женщин и 12 мужчин, средний возраст — 43,8 года) изучены в работе Д.С. Волченко и соавт. [16]. Наблюдалось статистически значимое улучшение клинико-функционального статуса (по HHS) и качества жизни (по опроснику SF-36 версии 2) через 2, 6 и 12 мес по сравнению с дооперационным уровнем ($p < 0,05$). Основными осложнениями являлись параартикулярная оксификация ($n=3$, 18%), гематома в области послеоперационной раны ($n=1$, 6%), вывих эндопротеза ($n=1$, 6%).

В статье М.А.Д. Аль-Лами и соавт. [17] представлены результаты эндопротезирования ТБС у большой группы пациентов с АС ($n=120$). Продemonстрирована эффективность артропластики крупных суставов со статистически значимым уменьшением боли по ВАШ уже через 1 мес, улучшением функциональной способности по BASFI и снижением активности АС по ASDAS через 6 и 12 мес после операции.

Технические особенности эндопротезирования ТБС

В настоящее время эндопротезирование — один из наиболее распространенных и успешных методов хирургического лечения патологии ТБС, в том числе при АС. Перед операцией необходимо оценить такие важные аспекты, как активность заболевания, терапия базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими (ГИБП) препаратами, подвижность во всех отделах позвоночника и выбор анестезиологического пособия, состояние контралатерального ТБС и смежного коленного сустава с возможностью одномоментной коррекции, наличие внесуставного компонента контрактуры и возможность интраоперационной коррекции, наличие костного анкилоза, а также технические особенности эндопротезирования [18].

При подготовке к операции следует учитывать активность заболевания и текущую антиревматическую терапию. Согласно рекомендациям ACR (American College of Rheumatology),

пациентам с АС перед эндопротезированием суставов условно рекомендуется отказаться от всех ГИБП и планировать хирургическое вмешательство после того, как наступит срок введения следующей дозы [19]. Однако в крупном исследовании A. Di Martino и соавт. [20] с длительностью наблюдения 5 лет было показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (в том числе с АС) на фоне терапии ГИБП риск ревизионных операций не повышался.

Анкилозирование всех отделов позвоночника обуславливает технические сложности не только во время проведения хирургического вмешательства, но и на этапе анестезиологического пособия. И эндотрахеальный наркоз, и спинально-эпидуральная анестезия у таких пациентов зачастую невозможны. Bas S. Sanal и S.M. Gülec [21] сообщили об успешном использовании рентгеноскопической навигации для выполнения спинально-эпидуральной анестезии. А некоторые исследователи рекомендуют проводить миниламинэктомиию для адекватного доступа к спинномозговому каналу [22]. В случае интубации применяют бронхоскоп либо ларингоскоп с видеоконтролем [23].

При планировании эндопротезирования ТБС у пациентов с АС необходимо учитывать наличие комбинированной постуральной кифотической деформации, в которую вовлечены все отделы позвоночника и таз, что определяет повышенный риск развития вывиха бедра после операции. В связи с этим, возможно, требуется коррекция поражения на уровне как ТБС, так и позвоночника. G.Q. Zheng и соавт. [24] сравнивали пациентов, перенесших и эндопротезирование ТБС, и коррегирующую остеотомию позвоночника. В группе, в которой эндопротезирование ТБС выполнялось первым этапом, частота вывиха бедра была выше, в связи с чем авторы рекомендуют проводить коррекцию деформации позвоночника до данной операции. Аналогичные выводы сделаны китайскими исследователями, которые отметили повышенное число вывихов бедра на фоне тяжелой кифотической деформации позвоночника у пациентов с АС [25]. В крупном исследовании (n=2792) B.C. Chung и соавт. [26] также выявлена корреляция подвижности позвоночника и таза с частотой вывиха после эндопротезирования ТБС у пациентов с АС. Проблема вывиха бедра у пациентов с фиксированной деформацией обсуждается и в работах, посвященных вариантам позиционирования компонентов эндопротеза с учетом данной проблемы. R. Debarge и соавт. [27] указывают, что у пациентов с АС таз наклонен кзади на 15 градусов и это важно принимать во внимание при планировании эндопротезирования ТБС.

Обсуждаются также варианты хирургических доступов и лечение внесуставных структур при фиксированной деформации бедра, необходимость вмешательства на окружающих мышцах и сухожилиях, если эндопротезирование ТБС не позволило полностью устранить контрактуру. Исследование L. Song и соавт. [28] показало, что эндопротезирование ТБС с модифицированным переднебоковым доступом эффективно устраняет сгибательную контрактуру бедра. С развитием хирургических техник стало очевидным преимущество использования переднего малоинвазивного доступа при эндопротезировании ТБС и тенотомии при фиксированной сгибательной контрактуре. Отмечены также положительные функциональные результаты модифицированного латерального доступа при эндопротезировании ТБС в условиях фиксированной контрактуры [28, 29].

Анкилоз ТБС — не только маркер естественного прогрессирования заболевания и ухудшения качества жизни пациента, но и серьезная техническая задача, которую необходимо решить во время операции. Опубликован ряд работ, в которых анализируются результаты эндопротезирования ТБС именно у таких пациентов. Их авторы советуют обращать внимание на угол антеверсии при установке вертлужного компонента ввиду повышения риска вывиха бедра. Осложнения эндопротезирования ТБС при костном анкилозе у пациентов с АС включали интраоперационные переломы (4,3%), вывихи и развитие гетеротопической оссификации. Несмотря на наличие осложнений, функциональные результаты операции оказались весьма обнадеживающими [30].

Р.М. Тихилов и соавт. [31] изучили исходы эндопротезирования у пациентов с анкилозом ТБС различной этиологии. В исследование было включено 24 больных АС, средний возраст которых составил 50,1 года, преобладали женщины, время наблюдения достигало в среднем 3,2 года, счет по ННS — 50,6 балла, показатель по опроснику EQ-5D (Euro-Qol-5D) — 0,24. При контрольном осмотре были отмечены отличные функциональные результаты: ННS — 89,3 балла, EQ-5D (версия 5L) — 0,79.

Поскольку поражение ТБС при АС носит двусторонний характер, в литературе обсуждается возможность их одномоментного эндопротезирования. Как правило, двустороннее поражение предполагает несколько этапов хирургического лечения, однако некоторые авторы считают, что одноэтапная операция с двух сторон технически возможна и более эффективно повышает функциональный статус и качество жизни пациентов [32]. Р. Моу и соавт. [33] сообщили о преимуществах и недостатках синхронного и последовательного эндопротезирования ТБС при костном анкилозе, в обоих случаях отмечены значительные позитивные изменения функционального статуса. При двустороннем анкилозе L. Nap и соавт. [34] также описали одномоментную коррекцию, при этом наблюдалось улучшение функционального состояния с увеличением счета по ННS более чем в 3 раза.

В метаанализе D. Lin и соавт. [35] оценены все доступные в литературе работы, касающиеся одномоментного эндопротезирования ТБС при АС. В исследование были включены четыре статьи (всего 114 операций). Средний возраст пациентов составил 32,9 года, а средняя продолжительность наблюдения — 59,5 мес. Во всех исследованиях сообщалось о значительном улучшении функции ТБС, удовлетворенности пациентов результатами лечения и увеличении объема движений после двустороннего эндопротезирования ТБС. Отмечалась положительная динамика функционального статуса с увеличением счета для бедра по ННS в среднем на 60,6 балла. Наблюдалось 5 (4,4%) интраоперационных переломов и 3 (2,6%) переходящих неврологических осложнения, 2 (1,8%) вывиха были успешно устранены методом закрытой репозиции. В нескольких случаях потребовалась ревизия, наиболее частой причиной которой было асептическое расшатывание. В 12 (10,5%) наблюдениях развилась гетеротопическая оссификация, соответствовавшая классу 1 или 2 по Брукеру. Сделан вывод, что двустороннее эндопротезирование — безопасный и эффективный метод лечения поражения ТБС при АС.

Большое значение имеют выживаемость результатов эндопротезирования и частота ревизионных операций. A.H.F. Уеэ и соавт. [36] проанализировали результаты 165 бесцементных

эндопротезирования ТБС у 138 пациентов с АС как минимум за 20 лет. Было выявлено, что в 7 случаях развилось асептическое расшатывание, в 3 — перипротезные переломы, в 2 — инфекция, в 1 — рецидивирующий вывих. Таким образом, 20-летняя выживаемость результатов составила 96%, что говорит о надежности и успешности данной операции.

В литературе обсуждается также проблема осложнений эндопротезирования ТБС у пациентов с АС. Так, в крупном исследовании K.L. Mekawu и соавт. [37] были оценены результаты этой операции у 6509 пациентов с АС. Отмечено, что такие пациенты имеют повышенный риск развития осложнений во время и после операции, повторной госпитализации, падений, а также большую длительность пребывания в стационаре.

B.R. Bukowski и соавт. [38] проследили результаты 174 ревизионных операций эндопротезирования ТБС у пациентов с АС. К 20-му году наблюдения частота ревизионных операций составила 36%, что сопоставимо с таковой при других нозологиях. L.L. Miller и соавт. [39] проанализировали риск ревизионных вмешательств и смертности у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в течение 90 дней после первичного эндопротезирования ТБС. Как

выяснилось, они не отличались от соответствующих показателей у пациентов с ОА.

Заключение

Таким образом, эндопротезирование ТБС у пациентов с АС — высокоэффективный метод, который позволяет улучшить функцию ТБС как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Сложности анестезиологического пособия при эндопротезировании ТБС можно преодолеть с помощью использования рентгеноскопической навигации или бронхоскопа. Однако нет единого мнения относительно выбора хирургического доступа и позиционирования компонентов эндопротеза, целесообразности тенотомии. Периоперационное использование ГИБП и частота осложнений у пациентов с АС широко обсуждаются. В зарубежной литературе имеется немало работ, посвященных долгосрочным результатам эндопротезирования ТБС у пациентов с АС, в то же время отечественными авторами такие исследования не проводились. Работы, касающиеся оценки качества жизни и функционального статуса у пациентов с АС, многочисленны, что диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдеc ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Draft working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(6):604-8. (In Russ.).]
2. Johnsen K, Gran JT, Dale K, et al. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *J Rheumatol*. 1992 Oct;19(10):1591-4.
3. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174. Epub 2009 Jul 14.
4. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis: what is the verdict? *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):3-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298. Epub 2009 Sep 15.
5. Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Col-lantes-Estevez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):448-54. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620e04.
6. Jadon DR, Ramanan AV, Sengupta R. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis — clinical, radiographic, and social outcomes. a systematic review. *J Rheumatol*. 2013 Nov;40(11):1797-805. doi: 10.3899/jrheum.130542. Epub 2013 Sep 15.
7. Chen HA, Chen CH, Liao HT, et al. Factors associated with radiographic spinal involvement and hip involvement in ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Jun;40(6):552-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.07.008. Epub 2010 Sep 27.
8. McGonagle D, David P, Macleod T, Watad A. Predominant ligament-centric soft-tissue involvement differentiates axial psoriatic arthritis from ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Dec;19(12):818-827. doi: 10.1038/s41584-023-01038-9. Epub 2023 Nov 2.
9. MacKay K, Brophy S, Mack C, et al. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bathankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol*. 2000 Dec;27(12):2866-72.
10. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am*. 1973 Dec;55(8):1629-32.
11. Bisla RS, Ranawat CS, Inglis AE. Total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis with involvement of the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1976 Mar;58(2):233-8.
12. Williams E, Taylor AR, Arden GP, Edwards DH. Arthroplasty of the hip in ankylosing spondylitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1977 Nov;59-B(4):393-7. doi: 10.1302/0301-620X.59B4.925047.
13. Putnis SE, Wartemberg GK, Khan WS, Agarwal SA. Literature Review of Total Hip Arthroplasty in Patients with Ankylosing Spondylitis: Perioperative Considerations and Outcome. *Open Orthop J*. 2015 Sep 30; 9:483-488. doi: 10.2174/1874325001509010483
14. Дубинина АО, Храмов АЭ, Дубинина ТВ и др. Анализ функционального состояния тазобедренных суставов до проведения тотального эндопротезирования у больных анкилозирующим спондилитом: данные ретроспективного исследования. Научно-практическая ревматология. 2023;61(5): 618-623. [Dubinin AO, Khramov AE, Dubinina TV, et al. Analysis of the functional state of hip joints before total arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: data from a retrospective study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(5): 618-623. (In Russ.).]
15. Лапшина СА, Ахтямов ИФ, Гильмутдинов ИШ, Аль-лами МАД. Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Практическая медицина. 2019;17(6-1):35-38. [Lapshina SA, Akhtyamov IF, Gil'mutdinov ISH, Al'-lami MAD. Hip replacement in patients with ankylosing spondylitis. *Prakticheskaya meditsina*. 2019;17(6-1):35-38. (In Russ.).]
16. Волченко ДВ, Ахтямов ИФ, Терсков АЮ и др. Краткосрочные результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (первичное сообщение). Гений ортопедии. 2021;27(1):38-42. [Volchenko DV, Akhtyamov IF, Terskov AYU, et al. Short-term results of total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis (primary report). *Genii ortopedii*. 2021;27(1): 38-42. (In Russ.).]
17. Аль-Лами МАД, Ахтямов ИФ, Нурияхметова ТЮ, Лапшина СА. Оценка эффективности замены тазобедренных суставов у пациентов со спондилоартритами. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2024;(2):9-14. [Al'-Lami MAD, Akhtyamov IF, Nuriakhmetova TYu, Lapshina SA. Evaluation of the effectiveness of hip replacement in patients with spondyloarthritis. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2024;(2):9-14. (In Russ.).]

18. Hamadouche M, Kerboull L, Meunier A, et al. Total hip arthroplasty for the treatment of ankylosed hips: a five to twenty-one-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Jul; 83(7):992-8. doi: 10.2106/00004623-200107000-00003.
19. Hamdi W, Zeineb A, Ghannouchi M. Associated risk factors with worse functional prognosis and hip replacement surgery in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2012 Jan;79(1):94-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.021. Epub 2011 Jul 5.
20. Di Martino A, Ursini F, Bordini B, et al. Perioperative treatment with TNF inhibitors does not affect survival of total hip arthroplasty in inflammatory arthritis: A registry-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Jun;60:152201. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152201. Epub 2023 Mar 31.
21. Sanal Bas S, Gülec SM. Fluoroscopically guided transforaminal epidural catheterization of the ankylosing spondylitis. *Agri.* 2020 Aug; 32(3):164-167. doi: 10.5505/agri.2018.37980.
22. Leung KH, Chiu KY, Wong YW, Law-min JC. Case report: Spinal anesthesia by mini-laminotomy for a patient with ankylosing spondylitis who was difficult to anesthetize. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Dec; 468(12):3415-8. doi: 10.1007/s11999-010-1317-5. Epub 2010 Mar 19.
23. Tsay PJ, Hsu SW, Peng HC, et al. Trachway intubating stylet for tracheal intubation in an ankylosing spondylitis patient undergoing total hip replacement under general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2011 Dec;49(4): 159-61. doi: 10.1016/j.aat.2011.11.005.
24. Zheng GQ, Zhang YG, Chen JY, Wang Y. Decision making regarding spinal osteotomy and total hip replacement for ankylosing spondylitis. *Bone Joint J.* 2014 Mar;96-B(3): 360-5. doi: 10.1302/0301-620X.96B3.32774.
25. Tang WM, Chiu KY. Primary total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. *J Arthroplasty.* 2000 Jan;15(1): 52-8. doi: 10.1016/s0883-5403(00)91155-0.
26. Chung BC, Steffl M, Kang HP, et al. Increased dislocation rates following total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis.
27. Debarge R, Demey G, Roussouly P. Radiological analysis of ankylosing spondylitis patients with severe kyphosis before and after pedicle subtraction osteotomy. *Eur Spine J.* 2010 Jan;19(1):65-70. doi: 10.1007/s00586-009-1158-7. Epub 2009 Sep 11.
28. Song L, Yu J, Zhang T. Therapeutic effect of artificial total hip arthroplasty on flexion rigidity of hip joint in ankylosing spondylitis. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2009 Feb;23(2):205-8.
29. Zhu XB, Yuan LL, Han GS, et al. Short term effect of total hip arthroplasty through direct anterior approach for the treatment of ankylosing spondylitis with hip flexion deformity. *Zhongguo Gu Shang.* 2019 Feb 25;32(2): 141-145. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.02.009.
30. Kawde K, Khan KK, Pisulkar G, et al. Total Hip Arthroplasty in Ankylosing Spondylitis: A Case Report of Ankylosed Hip. 2024 Jan 3;16(1):e51619.
31. Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Мясо-едов АА и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава при костных анкилозах различной этиологии, причины и результаты. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;(2):2. [Tikhilov RM, Shubnyakov II, Myasoedov AA, et al. Hip arthroplasty for bone ankylosis of various etiologies, causes and results. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; (2):2. (In Russ.)].
32. Fard SB, Afzal S, Barzegar M, Mortazavi SM Single-stage bilateral conversion arthroplasty for hip fusion via direct anterior approach in a patient with severe ankylosing spondylitis and kyphoscoliosis: a case report. *J Med Case Rep* 2023 Dec 11;17(1):508. doi: 10.1186/s13256-023-04251-y.
33. Mou P, Zeng WN, Chen Y, Zhou Z. Syn-chronous or sequential cementless bilateral total hip arthroplasty for osseous ankylosed hips with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Mar 24;22(1):302. doi: 10.1186/s12891-021-04142-7.
34. Han L, Quan R, Pei Z, et al. Mid-term results of bilateral synchronous total hip arthroplasty for bony ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Feb 2;16(1):104. doi: 10.1186/s13018-021-02258-z.
35. Lin D, Charalambous A, Hanna SA. Bilateral total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: a systematic review EFFORT. *Open Rev.* 2019 Jul 17;4(7):476-481. doi: 10.1302/2058-5241.4.180047. eCollection 2019 Jul.
36. Yee AHF, Chan VWK, Fu H, et al. Long-term follow-up of an uncemented proximally hydroxyapatite-coated femoral stem in total hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2024 Mar 1; 106-B(3 Supple A):110-114. doi: 10.1302/0301-620X.106B3.BJJ-2023-0844.R1.
37. Mekawy KL, Rodriguez HC, Mercadal G, et al. Ankylosing spondylitis in patients undergoing total hip arthroplasty increases the risk of medical and implant-related complications: a case control analysis. *Hip Int.* 2024 Sep; 34(5):602-607. doi: 10.1177/11207000241267706. Epub 2024 Aug 16.
38. Bukowski BR, Clark NJ, Taunton MJ, et al. Primary Total Hip Arthroplasty in Patients With Ankylosing Spondylitis. *J Arthroplasty.* 2021 Jul;36(7S):S282-S289. doi: 10.1016/j.arth.2021.01.054. Epub 2021 Jan 23.
39. Miller LL, Prieto-Alhambra D, Trela-Larsen L, et al. Revision and 90-day mortality following hip arthroplasty in patients with inflammatory arthritis and ankylosing spondylitis enrolled in the National Joint Registry for England and Wales. *Hip Int.* 2022 May;32(3): 371-378. doi: 10.1177/1120700021990592. Epub 2021 Feb 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.01.2025/17.03.2025/19.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Роскидайло А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4927-4291>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Серьезные коморбидные инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов: частота, структура, факторы риска

Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С.

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

Серьезные коморбидные инфекции (СКИ) — инфекции, развивающиеся на фоне основного заболевания и требующие госпитализации и/или внутривенного введения антибактериальных препаратов. В структуре коморбидной инфекционной патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС) на долю СКИ приходится не более 4%. Однако именно они являются непосредственной причиной смерти этих пациентов. Развитию СКИ у пациентов с ВЗС способствуют различные факторы, в том числе социально-демографические, а также связанные непосредственно с самим ВЗС, включая проводимую терапию.

В статье рассматриваются частота, структура, факторы риска СКИ у пациентов с ВЗС.

Ключевые слова: серьезные коморбидные инфекции; ревматоидный артрит; спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; псориазический артрит; факторы риска; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Марина Михайловна Баранова; baranovamarina103@gmail.com

Для ссылки: Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС. Серьезные коморбидные инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов: частота, структура, факторы риска. Современная ревматология. 2025;19(2):107–112. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-107-112

Severe comorbid infections in patients with inflammatory joint diseases: frequency, structure, risk factors

Baranova M.M., Muravyova N.V., Belov B.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Severe comorbid infections (SCI) are infections that develop against the background of the underlying disease and require hospitalization and/or intravenous administration of antibacterial drugs. In the structure of comorbid infections in patients with inflammatory joint diseases (IJD), the number of SCI does not exceed 4%. However, they are the direct cause of death in these patients. Various factors, including sociodemographic factors, as well as factors directly related to the IJD itself, including therapy, contribute to the development of SCI. This article discusses the incidence, structure and risk factors in patients with IJD.

Keywords: severe comorbid infections; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; risk factors; biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

Contact: Marina Mikhailovna Baranova; baranovamarina103@gmail.com

For reference: Baranova MM, Muravyova NV, Belov BS. Severe comorbid infections in patients with inflammatory joint diseases: frequency, structure, risk factors. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):107–112. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-107-112

Серьезные коморбидные инфекции (СКИ) — инфекции, которые развиваются на фоне основного заболевания и требуют госпитализации и/или внутривенного введения антибактериальных препаратов. Хотя СКИ у больных с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС) наблюдаются гораздо реже, чем инфекции, не соответствующие критериям СКИ (1,4 против 34,9 на 100 пациенто-лет) [1], именно СКИ являются непосредственной причиной смерти этих пациентов. Так, в исследовании бразильских ученых летальность по причине СКИ у больных ревматоидным артритом (РА) составила 17%, уступив лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы (35,1%) [2]. По данным корейских авторов, смертность от инфекционных заболеваний (отношение шансов,

ОШ 4,41; 95% доверительный интервал, ДИ 1,60–12,17), в частности от пневмонии (ОШ 3,92; 95% ДИ 1,46–10,53), была значимо выше в группе пациентов с РА, чем в популяции в целом [3]. Таким образом, СКИ являются актуальной проблемой для пациентов с ВЗС — РА и спондилоартритами (SpA). При этом несомненный интерес представляют изучение частоты и структуры СКИ у пациентов с ВЗС, а также выявление факторов, способствующих их развитию у этой категории больных.

Частота и структура СКИ у пациентов с ВЗС

Согласно имеющимся данным, частота СКИ у пациентов с ВЗС значительно различается в зависимости от типа кли-

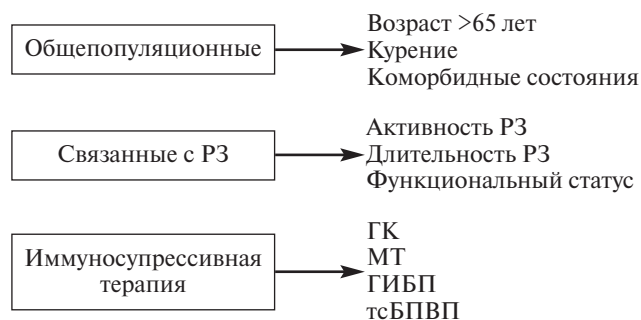
нического исследования и других факторов, характеризующих популяцию пациентов. Так, в систематическом обзоре и метаанализе исследований частота СКИ у больных псориатическим артритом (ПсА) и аксиальным спондилоартритом (аксСпА) составила 1,09 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,85–1,35). При этом наименьшая частота СКИ регистрировалась в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) – 0,77 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,41–1,20), а наибольшая – в обсервационных исследованиях – 1,68 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 1,03–2,47) [4]. Такие различия могут быть обусловлены по меньшей мере тремя причинами. Во-первых, ограничением по объему и, что важнее, по времени проведения РКИ, в связи с чем поздно развившиеся нежелательные явления (включая СКИ) могут не попасть в отчет об исследовании. Во-вторых, жесткими критериями отбора в РКИ, не допускающими включение пациентов с различными коморбидными состояниями, что не соответствует условиям реальной клинической практики и также может повлиять на частоту возникновения СКИ. В-третьих, феноменом publication bias, т. е. систематической ошибкой, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований, в частности спонсируемых фармацевтическими компаниями или из других источников.

Согласно результатам анализа пяти регистров больных РА (Consortium of Rheumatology Research of North America – CORRONA, Swedish Rheumatology Quality of Care Register, Norfolk Arthritis Register, CORRONA International, Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis), стандартизированные по полу и возрасту показатели заболеваемости СКИ находились в диапазоне от 1,14 до 1,62 на 100 пациенто-лет [5]. В немецком регистре RABBIT частота СКИ составила 2,3 на 100 пациенто-лет. Наиболее распространенными были инфекции дыхательных путей (ДП) – 50%, реже встречались инфекции, вызванные вирусом опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*, HZ), – 13%, пиелонефрит и острые бактериальные инфекции кожи – по 11%. Летальный исход как следствие СКИ наблюдался в 3 случаях (инфекции нижних ДП) [6]. В итальянском регистре GISEA частота СКИ на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) у больных РА (n=2769) составила 3,2 на 100 пациенто-лет, у больных СпА (n=3321) – 4,4 на 100 пациенто-лет. Наиболее часто СКИ развивались у больных РА и СпА, получавших инфликсимаб (ИНФ), – 6,5 и 6,1 на 100 пациенто-лет соответственно. Ведущими локализациями СКИ у больных РА были ДП и мочевыводящие пути (МВП), у больных СпА – ДП и кожа, на бактериальную этиологию приходилось от 58,3 до 75,7% случаев СКИ с верифицированным инфекционным агентом [7, 8]. ДП как наиболее частая локализация СКИ у пациентов с ВЗС, получавших различную противоревматическую терапию, отмечена и в двух других исследованиях [9, 10]. Вместе с тем, согласно данным ретроспективного исследования, проведенного в Западной Австралии в 2006–2016 гг., заболеваемость СКИ у больных РА, которым назначали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), составила 8,98 на 100 пациенто-лет, при этом 47,8% из этих СКИ развились на фоне терапии иФНО α : наиболее часто регистрировались СКИ кожи и мягких тканей (28%), несколько реже – инфекции ДП (26%), а третье место занимали СКИ МВП (20%) [11]. Инфекции кожи и мягких тканей были наиболее частыми СКИ у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС),

по данным анализа долгосрочной безопасности адалимумаба (АДА), однако в общей когорте больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) лидирующее место в структуре СКИ занимала пневмония – 0,6 на 100 пациенто-лет [12]. Нарастание частоты СКИ кожи и мягких тканей в двух указанных выше исследованиях, вероятно, можно объяснить физиологической ролью ФНО α в защите кожи и мягких тканей, которая нарушается на фоне лечения иФНО α [13]. Терапия как фактор риска СКИ будет рассмотрена ниже.

Факторы, связанные с развитием СКИ, у пациентов с ВЗС

Можно выделить три группы факторов риска развития СКИ у больных с ИВРЗ (см. рисунок). *Первая группа* – общепопуляционные (социально-демографические) факторы, которые обуславливают тяжелое течение инфекционных заболеваний не только у больных ВЗС, но и в популяции в целом. К ним относятся пожилой возраст (>65 лет), низкий уровень образования и дохода, плохое питание, проживание в эпидемически неблагоприятных регионах, курение, наличие хронической патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек с развитием хронической почечной недостаточности, сахарный диабет, ожирение, общее число сопутствующих заболеваний (индекс коморбидности), СКИ в анамнезе [14].



Факторы, способствующие развитию СКИ у пациентов с ИВРЗ. РЗ – ревматическое заболевание; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты
Factors contributing to the development of SCD in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases. РЗ – rheumatic disease; ГК – glucocorticoids; МТ – methotrexate; тсБПВП – targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

Вторая группа – факторы, непосредственно связанные с наличием ИВРЗ *per se*, в частности с активностью болезни. Так, в наблюдательном исследовании с участием 20 361 больных РА самый низкий уровень заболеваемости СКИ отмечен в группе пациентов с ремиссией/низкой активностью, оцениваемой по шкале PAS (Patient Activity Score), – 13,4 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 12,4–14,6), в то время как при умеренной активности данный показатель был равен 26,7 (95% ДИ 25,1–28,5), а при высокой – 41,3 (95% ДИ 32,5–52,4) [9]. Согласно данным ретроспективного анализа регистра CORRONA, вероятность развития СКИ у пациентов с низкой активностью РА по индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index) была выше в 1,69 раза, а при умеренной/высокой активности – в 2,08 раза, чем у больных с устойчивой ремиссией заболевания [15]. По данным К. Thomas и соавт. [6], больные РА, у которых развивались СКИ, имели большую продол-

Риск СКИ у пациентов с РА при лечении ГИБП/тсБПВП [25, в модификации]

The risk of SCI in patients with RA treated with bDMARDs/tsDMARDs ([25] in modification)

Источник	База данных	Исследуемый препарат	Препарат сравнения	cOP (95% ДИ)
S.K. Chen и соавт., 2020 [26]	БДСП	АБЦ	иФНОα	0,78 (0,64; 0,95)
Н.Н. Chen и соавт., 2021 [27]	БДСП	ЭТЦ АДА ГЛМ ТЦЗ	АБЦ	1,52 (0,45; 5,14) 2,15 (0,63; 7,26) 1,24 (0,27; 5,58) 1,90 (0,38; 9,61)
K.L. Grøn и соавт., 2020 [28]	DANBIO	АБЦ ТЦЗ АБЦ	РТМ ТЦЗ	0,95 (0,83; 1,10) 0,98 (0,86; 1,12) 0,98 (0,86; 1,10)
H.L. Jeon и соавт., 2021 [29]	БДСП	ТЦЗ	иФНОα	1,00 (0,90; 1,11)
J.M. Kremer и соавт., 2021 [30]	CORRONA	ТОФА	ГИБП	0,99 (0,75; 1,30)
F. Montastruc и соавт., 2019 [31]	БДСП	АБЦ	Другие ГИБП	1,04 (0,89; 1,21)
G. Ozen и соавт., 2019 [32]	FORWARD	АБЦ	Другие ГИБП	0,37 (0,18; 0,75)
A. Pawar и соавт., 2020 [33]	БДСП	ТОФА	АБЦ АДА ЦЗП ЭТЦ ГЛМ ИНФ ТЦЗ	1,20 (0,97; 1,49) 1,06 (0,87; 1,30) 1,02 (0,80; 1,29) 1,41 (1,15; 1,73) 1,23 (0,94; 1,62) 0,81 (0,65; 1,00) 1,17 (0,89; 1,53)
V. Patel и соавт., 2021 [34]	БДСП	иФНОα не иФНОα	АБЦ	1,48 (1,26; 1,75) 1,46 (1,28; 1,66)
T.A. Simon и соавт., 2019 [35]	БДСП	АБЦ	Другие ГИБП	1,06 (0,96; 1,17)

Примечание. Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на статистически значимые размеры эффекта. БДСП – база данных страховых претензий (Claims dataset); cOP – скорректированный относительный риск; АБЦ – абатацепт; ТЦЗ – тоцилизумаб; ЦЗП – цертолизумаб пэгол.

жительность заболевания ($p=0,014$) и худший функциональный статус ($p=0,002$), что также можно выделить в качестве факторов риска СКИ, ассоциированных с ИВРЗ.

В качестве *третьего фактора* риска СКИ рассматривается иммуносупрессивная терапия.

ГК и МТ

Роль ГК как фактора риска развития инфекций и их осложнений подтверждена многочисленными исследованиями. Например, в работе, основанной на базе данных FORWARD, применение ГК было наиболее значимым фактором риска возникновения СКИ [9]. Как показал многофакторный анализ, применение ГК у пациентов как с РА, так и со СпА способствовало развитию СКИ на фоне терапии иФНОα [7, 8]. В исследовании C.S. Moua и соавт. [16] прием ГК в дозе $>7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон ассоциировался с нарастанием риска СКИ у больных АС в 4 раза [16]. По данным регистра RABBIT, у больных РА суточная доза преднизолона >10 мг повышала риск развития СКИ в 4,8 раза. Другие авторы также констатировали нарастание риска СКИ у больных РА на фоне повышения дозы ГК. С. Roubille и соавт. [17] установили, что значимое увеличение частоты СКИ вызывал как сам факт применения ГК ($p=0,009$), так и нарастание их кумулятивной дозы ($p=0,024$). M.D. George и соавт. [18] проанализировали данные двух крупных национальных баз Medicare и Optum. Частота СКИ, требующих госпитализации, у пациентов из

программы Medicare в течение года при отсутствии терапии ГК составила 8,6%, при дозе ГК ≤ 5 мг/сут – 11%, 5–10 мг/сут – 14,4%, >10 мг/сут – 17,7% (для всех случаев $p<0,001$ по сравнению с отсутствием приема ГК), а у пациентов из программы Optimum – соответственно 4,0; 5,2; 8,1 и 10,6% (для всех случаев $p<0,001$ по сравнению с отсутствием приема ГК).

Большинство исследователей считают монотерапию МТ относительно безопасной, поскольку, несмотря на повышение частоты инфекций ДП и кожи (в первую очередь НЗ), она не ассоциировалась с увеличением частоты СКИ [14, 19]. Однако японские авторы установили связь терапии МТ у больных РА с развитием тяжелой пневмоцистной пневмонии, требующей госпитализации [20]. Комбинированная терапия ГИБП и МТ может приводить к нарастанию частоты СКИ. В частности, по данным L. Quartuccio и соавт. [21], ежегодное количество назначений базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), главным образом МТ, коррелировало с нарастанием частоты СКИ (относительный риск, ОР 1,08; 95% ДИ 1,05–1,12; $p<0,0001$) у больных ПсА/тяжелым псориазом и АС, получающих ГИБП (соответственно 35,4 и 37,5%).

ГИБП и тсБПВП

Согласно данным общенационального шведского когортного исследования ARTIS, частота СКИ у больных РА, получающих ГИБП/тсБПВП, более чем в 2 раза, а частота

HZ и туберкулеза (ТБ) более чем в 3 раза превышала популяционную. Наиболее часто СКИ развивались у пациентов, находившихся на терапии ИНФ и ритуксимабом (РТМ), у этих пациентов зарегистрировано на 30% больше случаев СКИ, чем у пациентов, которым назначался этанерцепт (ЭТЦ). А при использовании барицитиниба (БАРИ) и тофацитиниба (ТОФА) частота HZ была почти в 4 раза выше, чем на фоне лечения ЭТЦ [22]. В обзоре, посвященном безопасности противоревматической терапии, во всех исследованиях, имевших низкий уровень систематической ошибки, отмечено нарастание частоты СКИ (в 1,1–1,8 раза) в популяции больных, получавших ГИБП (главным образом, иФНОα), по сравнению с пациентами, которые использовали БПВП [23]. Вклад различных иФНОα в риск развития СКИ трудно определить из-за нехватки прямых сравнительных исследований. Тем не менее метаанализ 12 обсервационных исследований показал более низкую частоту возникновения СКИ (ОР 0,6; 95% ДИ 0,4–1,0; $p=0,04$) и ТБ (ОР 0,19; 95% ДИ 0,06–0,56; $p=0,003$) на фоне лечения ЭТЦ по сравнению с терапией ИНФ или АДА, однако неоднородность исследований в отношении СКИ была высокой, в связи с чем нельзя исключить риск систематической ошибки [24]. Напротив, по данным 10-летнего ретроспективного исследования, у пациентов, получавших АДА, СКИ развивались реже (5,3 на 100 пациенто-лет), чем у пациентов, которым проводилась терапия другими иФНОα, включая ЭТЦ, голимумаб (ГЛМ) и ИНФ (7,6; 12,1 и 34,5 на 100 пациенто-лет соответственно) [11].

Результаты исследований, в которых сравнивался риск развития СКИ на фоне терапии различными ГИБП и тсБПВП, представлены в таблице.

М. Aureal и соавт. [4] на основании данных метаанализа оценили частоту СКИ у пациентов с ПсА и аксСпА, получающих различные ГИБП. Так, наиболее часто СКИ регистрировались на фоне терапии иФНОα: 1,36 и 1,24 на 100 пациенто-лет у больных ПсА и аксСпА соответственно. Реже СКИ отмечались при использовании ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 17 – 0,97 и 1,20 на 100 пациенто-лет и иИЛ12/23 – 0,29 на 100 пациенто-лет [4]. Анализ датского регистра DANBIO не выявил существенных различий в частоте СКИ у пациентов, получавших АБЦ и ТЦЗ по сравнению с РТМ, а также АБЦ по сравнению с ТЦЗ. В то же время в систематическом обзоре, подготовленном экспертами EULAR, отмечен ряд исследований, в которых у больных РА продемонстрировано нарастание риска развития СКИ на фоне терапии иФНОα, ТЦЗ, по сравнению с АБЦ в 1,24–2,15 раза. Однако для большинства работ уровень систематической ошибки был высоким [25]. Данные, касающиеся более новых препаратов, таких как ингибиторы Янус-киназы, в определенной степени противоречивы. В отдельных исследованиях сообщалось о нарастании риска СКИ при терапии ТОФА в 1,02–1,41 раза по сравнению с таковым при использовании иФНОα и ТЦЗ [33]. Вместе с тем в регистре CORRONA подобного увеличения риска СКИ при применении ТОФА по сравнению с различными ГИБП не отмечалось [30]. В других работах встречаемость СКИ при использовании ТОФА, БАРИ и упадациитиниба у больных РА и ПсА была сопоставима с таковой на фоне применения АДА, причем частота инфекций нарастала при назначении

более высоких доз препаратов [36, 37]. Существуют исследования, согласно которым применение тсБПВП может приводить к увеличению частоты HZ, который у пациентов с ВЗС может протекать тяжело. В частности, в регистре RABBIT применение тсБПВП ассоциировалось с повышением риска HZ у больных РА в 3,6 раза (95% ДИ 2,3–5,4) [6]. При этом реактивация латентной HZ-инфекции рассматривается рядом авторов как «класс-специфическая» неблагоприятная реакция при лечении тсБПВП [38, 39].

Иммуносупрессивная терапия как фактор риска развития СКИ у больных ВЗС, по данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой)

В одномоментное ретроспективное исследование, проведенное на базе НИИР им. В.А. Насоновой, было включено 122 больных РА. Средний возраст на момент включения в исследование – $45,25 \pm 15,89$ года, длительность заболевания – $14,4 \pm 13,2$ года. Большую часть когорты составляли женщины (87,7%) с III (55,6%) и IV (30,9%) рентгенологических стадиями и высокой активностью заболевания (53,6%). ГК в дозе $>7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон получали 38 больных, ГИБП, по данным анамнеза, – 24%. Проводилось анкетирование пациентов, при этом использовались данные медицинской документации. Частота СКИ у больных РА составила 23,7%. Наиболее частой СКИ была пневмония (62,9%). Применение ГК у больных РА повышало риск развития СКИ (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,3–5,6; $p=0,005$), в то же время связи между терапией БПВП/ГИБП и развитием СКИ не выявлено [40].

В сходном по дизайну исследовании, включавшем больных СпА ($n=332$), среди которых большинство составляли мужчины ($n=190$) среднего возраста ($39,5 \pm 12,1$ года) со средней длительностью заболевания 9 лет, частота СКИ достигала 16%. При этом инфекции ДП и ЛОР-органов значимо преобладали в структуре СКИ у больных СпА (63,5%; $p=0,0024$). Применение ГИБП в целом и иФНОα в частности являлось предиктором развития инфекций нижних ДП (ОШ 2,018 и 2,376 для ГИБП и иФНОα соответственно; $p \leq 0,031$) [41].

Закключение

Таким образом, пациенты с ВЗС более подвержены развитию СКИ по сравнению с популяцией в целом. У больных с ВЗС, несмотря на широкий спектр СКИ, лидирующее место занимают инфекции ДП и ведущим этиологическим фактором являются бактерии. В качестве факторов риска развития СКИ отмечены: возраст (>65 лет), коморбидная патология, активность и продолжительность ИВРЗ, функциональный статус. При этом не существует абсолютно безопасных с точки зрения риска возникновения СКИ препаратов, поскольку различные механизмы их действия определяют существование так называемых класс-специфических СКИ. Профилактика и мониторинг СКИ – неотъемлемая часть курации пациентов с ВЗС. При этом одним из наиболее эффективных методов профилактики СКИ остается вакцинация, вопросы эффективности и безопасности которой по-прежнему сохраняют актуальность для пациентов с ИВРЗ.

1. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. *J Transl Med*. 2014 Mar 22;12:77. doi: 10.1186/1479-5876-12-77.
2. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A Study of Multiple Causes of Death in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2221-8. doi: 10.3899/jrheum.150166. Epub 2015 Oct 15.
3. Choi IA, Lee JS, Song YW, Lee EY. Mortality, disability, and healthcare expenditure of patients with seropositive rheumatoid arthritis in Korea: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2019 Jan 8;14(1):e0210471. doi: 10.1371/journal.pone.0210471.
4. Aureal M, Seauve M, Laplane S, et al. Incidence of infections in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis treated with biological or targeted disease-modifying agents: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, open-label studies and observational studies. *RMD Open*. 2023 Sep;9(3):e003064. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003064.
5. Yamanaka H, Askling J, Berglund N, et al. Infection rates in patients from five rheumatoid arthritis (RA) registries: contextualising an RA clinical trial programme. *RMD Open*. 2017 Oct 10;3(2):e000498. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000498.
6. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, et al. Incidence, risk factors and validation of the RABBIT score for serious infections in a cohort of 1557 patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2223-2230. doi: 10.1093/rheumatology/keaa557.
7. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):225-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.008.
8. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul-Aug;37(4):649-655. Epub 2019 Feb 11.
9. Mehta B, Pedro S, Ozen G, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open*. 2019 Jun 9;5(1):e000935. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000935.
10. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):152-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255. Epub 2014 Aug 13.
11. Sharma C, Keen H. Ten-year retrospective review of the incidence of serious infections in patients on biologic disease modifying agents for rheumatoid arthritis in three tertiary hospitals in Western Australia. *Intern Med J*. 2019 Apr;49(4):519-525. doi: 10.1111/imj.14109.
12. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):364-380. doi: 10.1007/s12325-019-01145-8.
13. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2368-76. doi: 10.1002/art.21978.
14. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, et al. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021 Feb 1;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509.
15. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):679-684. doi: 10.1002/acr.23426.
16. Moura CS, Rahme E, Maksymowych WP, et al. Use of disease-modifying anti-rheumatic or anti-tumour necrosis factor drugs and risk of hospitalized infection in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2019 Mar;48(2):121-127. doi: 10.1080/03009742.2018.1470253. Epub 2018 Aug 16.
17. Roubille C, Coffy A, Rincheval N, et al. Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3738-3746. doi: 10.1093/rheumatology/keaa850.
18. George MD, Baker JF, Winthrop K, et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: a Cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 1;173(11):870-878. doi: 10.7326/M20-1594. Epub 2020 Sep 22.
19. Atzeni F, Masala IF, di Franco M, Sarzi-Puttini P. Infections in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):323-330. doi: 10.1097/BOR.0000000000000389.
20. Hashimoto A, Suto S, Horie K, et al. Incidence and Risk Factors for Infections Requiring Hospitalization, Including Pneumocystis Pneumonia, in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:6730812. doi: 10.1155/2017/6730812. Epub 2017 Oct 18.
21. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res*. 2018 Sep 19;15:87-93. doi: 10.1016/j.jare.2018.09.003.
22. Frisell T, Bower H, Morin M, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis*. 2023 May;82(5):601-610. doi: 10.1136/ard-2022-223762.
23. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708.
24. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017 Feb;20(2):161-168. doi: 10.1111/1756-185X.12970.
25. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):107-118. doi: 10.1136/ard-2022-223357.
26. Chen SK, Liao KP, Liu J, et al. Risk of hospitalized infection and initiation of abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jan;72(1):9-17. doi: 10.1002/acr.23824. Epub 2019 Nov 29.
27. Chen HH, Lin CH, Wang CY, et al. Association of hospitalised infection with socioeconomic status in patients with rheumatoid arthritis receiving biologics or tofacitinib: a population-based cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 12;8:696167. doi: 10.3389/fmed.2021.696167.
28. Grøn KL, Grintborg B, Nørgaard M, et al. Overall infection risk in rheumatoid arthritis during treatment with abatacept, rituximab and tocilizumab; an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Aug 1;59(8):1949-1956. doi: 10.1093/rheumatology/kez530.
29. Jeon HL, Kim SC, Park SH, Shin JY. The risk of serious infection in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab compared with tumor necrosis factor inhibitors in Korea. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Oct;51(5):989-995. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.004. Epub 2021 Jul 8.
30. Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC,

- et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis registry. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Mar;3(3): 173-184. doi: 10.1002/acr2.11232. Epub 2021 Feb 11.
31. Montastruc F, Renoux C, Hudson M, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of serious infection: A population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Jun;48(6):1053-1058. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.009. Epub 2019 Jan 25.
32. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, et al. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jun 7; 21(1):141. doi: 10.1186/s13075-019-1921-z.
33. Pawar A, Desai RJ, Gautam N, Kim SC. Risk of admission to hospital for serious infection after initiating tofacitinib versus biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Feb;2(2):e84-e98. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30137-7.
34. Patel V, Pulungan Z, Shah A, et al. Risk and cost of infection-related hospitalizations in medicare beneficiaries with comorbid rheumatoid arthritis treated with abatacept versus other targeted disease-modifying antirheumatic drugs. *J Med Econ.* 2021 Jan-Dec; 24(1):299-307. doi: 10.1080/13696998.2021.1881525.
35. Simon TA, Boers M, Hochberg M, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Nov 8;21(1):228. doi: 10.1186/s13075-019-1992-x.
36. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of Infections and All-Cause Mortality in Phase II, Phase III, and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):2924-37. doi: 10.1002/art.38779.
37. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019 Jan;46(1):7-18. doi: 10.3899/jrheum.171361. Epub 2018 Sep 15.
38. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov 1;58(11):2051-2060. doi: 10.1093/rheumatology/kez175. PMID: 31106368.
39. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Nov;14(11): 945-956. doi: 10.1080/1744666X.2018.1504678. Epub 2018 Aug 21.
40. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ 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, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Meditsinskiy sovet.* 2019;(9): 86-91. (In Russ.)].
41. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС и др. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска. Современная ревматология. 2023;17(4):64-70. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, et al. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure and risk factors. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(4): 64-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-64-70.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.12.2025.23.02.2025/25.02.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание №1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted as part of a research project, state assignment №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

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

Парвовирусная В19-инфекция и ее роль в ревматологии

Гриднева Г.И., Белов Б.С., Толбеева М.С., Аронова Е.С.

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

В статье обобщены современные данные об инфекции, вызванной парвовирусом (ПВ) В19, и ассоциированных с ней состояниях, встречающихся в ревматологической практике. Особое внимание уделено особенностям строения и репликации вируса в инфицированных клетках макроорганизма, что способствует лучшему пониманию патогенеза заболевания. Рассмотрена последовательность формирования иммунного ответа при инфицировании ПВ В19. Затронуты вопросы эпидемиологии ПВ В19-инфекции, вспышки которой регистрируются примерно каждые 3 года. Подчеркнута возможность гемоконтактного пути передачи ПВ В19 с препаратами крови. Описано течение инфекции ПВ В19 у пациентов с иммуносупрессией. Приведены особенности клинической картины, указано, что дифференциальная диагностика артрита, ассоциированного с ПВ В19, и ревматоидного артрита является весьма затруднительной при отсутствии соответствующего эпидемиологического анамнеза.

Ключевые слова: парвовирус В19; дифференциальная диагностика; инфекции; иммуносупрессия; апластическая анемия; инфекционный артрит.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigridneva@mail.ru.

Для ссылки: Гриднева ГИ, Белов БС, Толбеева МС, Аронова ЕС. Парвовирусная В19 инфекция и ее роль в ревматологии. Современная ревматология. 2025;19(2):113–118. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-113-118

Parvovirus B19 infection and its role in rheumatology
Gridneva G.I., Belov B.S., Tolbeeva M.S., Aronova E.S.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The article summarizes modern data on the parvovirus (PV) B19 infection and associated conditions in rheumatological practice. Special attention is paid to the features of the structure and replication of the virus in infected cells of macroorganism, which contributes to a better understanding of the pathogenesis of the disease. The sequence of immune response formation during infection with PV B19 is considered. The issues of epidemiology of PV B19 infection, with outbreaks recorded approximately every 3 years, are raised. The possibility of a hemocontact route of transmission of PV B19 with IV drugs is emphasized. The course of PV B19 infection in immunosuppressed patients is described. The features of the clinical picture are presented and it is pointed out that the differential diagnosis of arthritis associated with PV B19 and rheumatoid arthritis is very difficult in the absence of the relevant epidemiological anamnesis.

Keywords: parvovirus B19; differential diagnosis; infections; immunosuppression; aplastic anemia; infectious arthritis.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigridneva@mail.ru

For reference: Gridneva GI, Belov BS, Tolbeeva MS, Aronova ES. Parvovirus B19 infection and its role in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(2):113–118. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-113-118

ДНК-содержащий парвовирус (ПВ) В19 относится к семейству *Parvoviridae*. Геном ПВ В19 состоит из 5596 нуклеотидов и имеет две главные открытые рамки считывания. На левой стороне кодируется главный NS1-белок, который опосредует репликацию вируса и участвует в развитии болезни, ассоциированных с ПВ В19. На правой половине кодируются два структурных белка VP1 и VP2, которые образуют вирусную оболочку. Белок VP1 крайне важен для вируса, так как нейтрализующие антитела (АТ) взаимодействуют преимущественно с N-концом VP1. Вирус реплицируется в клетках с высокой скоростью деления, для него характерно поражение эритробластов, мегакариобластов, гранулоцитов, макрофагов, Т- и В- лимфоцитов. В19 взаимодействует со специальным рецептором эритробластов – ан-

тигеном Р (gleboside Gb4). Было установлено, что при отсутствии данного рецептора отмечается невосприимчивость к парвовирусной инфекции [1, 2]. В аминокислотной последовательности белка VP1 присутствует образец фосфолипазы А2. Благодаря активности фосфолипазы А2 вирусный геном переносится в ядро клетки для начала репликации. Учитывая эти данные, предполагалось, что ингибиторы фосфолипазы А2 могут использоваться для терапии, однако эта идея в дальнейшем не была реализована [3].

Вспышки инфекции ПВ В19 в виде эпидемий наблюдаются примерно каждые 3 года, наиболее критичен риск для взрослых, работающих в организованных детских коллективах, особенно беременных, у которых ПВ В19-инфекция может протекать с развитием тяжелой анемии и водянойкой

плода. С начала 2024 г. несколько европейских стран сообщили о необычно высокой заболеваемости ПВ В19-инфекцией на основании обнаружения ДНК ПВ В19 в образцах донорской крови, собранной с целью последующих трансфузий. Оказалось, что в Центральной Европе с ноября 2023 г. отмечался заметный рост заболеваемости, который достиг пика в апреле 2024 г. с 33-кратным превышением среднего уровня по сравнению с периодом до пандемии COVID-19. В США прослеживалась аналогичная тенденция с 6-кратным ростом заболеваемости. Наибольший рост позитивности по В19 зарегистрирован в самой молодой когорте доноров плазмы. Было высказано предположение, что рост заболеваемости ПВ В19-инфекцией может иметь негативные последствия для реципиентов прямого переливания крови [4]. Основной путь передачи ПВ В19 — воздушно-капельный, реже — трансплacentарный. Стабильность вируса в окружающей среде помогает ему сохраняться, несмотря на соответствующую подготовку крови, и обеспечивает передачу через переливание концентратов VIII и IX факторов крови, альбумина и иммуноглобулина [5, 6]. В ряде стран разработаны нормативные акты и выделены группы риска реципиентов, которым допускается введение только безопасных в отношении ПВ В19 препаратов [7]. В связи с этим особое значение приобретает выявление ПВ В19 при низкой вирусной нагрузке [8].

Парвовирусная инфекция в большинстве случаев имеет легкое или бессимптомное течение. Несмотря на общепринятое название «пятая детская болезнь», ПВ В19 может поражать здоровых взрослых, чему способствуют недавнее общение с детьми — бессимптомными носителями вируса — и иммунодефицитные состояния. Показано, что определенная генетическая предрасположенность может привести к более тяжелому течению парвовирусной инфекции [9]. У лиц со сниженным иммунитетом инфекция может манифестировать с аплазии эритроцитарного ростка кроветворения и проявлений хронической анемии. Также опасно заражение парвовирусной инфекцией плода, так как оно может привести к водянке и его внутриутробной гибели [10]. Есть основание предполагать патогенетические связи между активацией ПВ В19 и замедленным обновлением системы гемопоэза после аллогенной трансплантации стволовых клеток с последующей миелосупрессией, если реципиент имел скрытую ПВ В19-инфекцию [11].

После попадания на слизистую оболочку вирус начинает размножаться в лимфоидной ткани носоглотки. Виремия, проявляющаяся неспецифическими симптомами, наблюдается в среднем через 7 дней после инфицирования. Именно в это время человек является контагиозным и происходит проникновение вируса в костный мозг с инфицированием эритроидных клеток-предшественников, в которых начинается репликация вируса, приводящая к их разрушению. При разрушении этих клеток происходит снижение числа циркулирующих ретикулоцитов, которое длится от 2 до 5 дней. В результате локальной репликации отмечается временное выключение продукции ретикулоцитов, поэтому на пике виремии наблюдается аретикулоцитоз [12].

Долгое время действие ПВ В19 на пул тромбоцитов и лейкоцитов считалось спорным, однако в настоящее время показано, что временное снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов также может иметь место. Выделяют два типа тромбоцитопении. Первый тип (так называемая центральная тромбоцитопения) связан с угнетением костного мозга, а второй (периферический) — с иммунологически опосредо-

ванной выработкой антитромбоцитарных АТ [13]. У здоровых людей анемия длится около 4 нед и самостоятельно купируется при образовании нового пула эритроцитов, а также при воздействии нейтрализующих антивирусных АТ. При гематологических нарушениях ПВ В19-инфекция может манифестировать с апластического криза.

С образованием IgM АТ на 10–12-й день с момента заражения титры вируса в крови начинают падать [14]. Через 3–5 дней после появления IgM АТ запускается синтез IgG АТ, обычно одновременно возникают эритематозная сыпь, артралгии и артрит. IgG АТ могут сохраняться в течение всей жизни.

Во время острого периода инфекции вирус может присутствовать в носоглотке, крови, костном мозге, печени, спинномозговой жидкости, коже [5, 12].

ПВ В19-инфекция имеет широкий спектр клинических проявлений. К наиболее частым относятся инфекционная эритема у детей, транзиторный апластический криз, острая и хроническая парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, а также артралгии и артрит. В 2024 г. в педиатрической практике Италии зафиксирована вспышка острого ПВ В19-ассоциированного миокардита [15]. К. Hutton и К.М. Carlsen [16] сообщили о серии случаев серонегативного артрита у взрослых, потребовавшего применения в том числе базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов и при детальном анализе оказавшегося ассоциированным с ПВ В19. Поражение кожи при ПВ В19 чаще всего характеризуется эритематозной макулопапулезной или везикулопапулезной экзантемой, включая инфекционную эритему, менее распространенными макуло-эритематозными экзантемами и пурпурными экзантемами, как связанными, так и не связанными с сосудистым либо тромбоцитопеническим фактором (например, «синдром носков и перчаток»). Более редкие проявления — генерализованное ливедо, полиморфная сыпь, волчаночноподобная сыпь [17]. Описаны также случаи увеита [12]. Реже встречается поражение нервной системы (менингит, энцефалопатия и др.). Энцефалопатия связана с конкретным генотипом ПВ — штаммами N81 и N82 группы V [18].

Роль парвовируса В19 в ревматологии

Как правило, иммунодефицитные состояния ассоциированы с хроническим и более тяжелым течением инфекции ПВ В19. В связи с этим особую настороженность необходимо проявлять в отношении пациентов с ревматическими, гематологическими и онкологическими заболеваниями. Было замечено, что, если период виремии приходится на иммунодефицитное состояние, образования IgG АТ не происходит [19]. IgG АТ к ПВ В19 были обнаружены у 52% больных с различными ревматическими заболеваниями. При этом у больных ревматоидным артритом (РА) IgG АТ определялись в 62% случаев, системной красной волчанкой (СКВ) и болезнью Шегрена — в 45%, а при спондилоартритах и остеоартрите — в 33% [14].

Артрит — типичное клиническое проявление парвовирусной инфекции. Как правило, речь идет о симметричном олиго- или полиартрите с преимущественным вовлечением проксимальных межфаланговых суставов, реже встречается поражение крупных суставов, характерны выраженная болезненность и скованность суставов. Чаще всего симптоматика редуцируется самостоятельно в течение 2–4 нед, лишь иногда

приобретая затяжное течение, особенно у женщин. При хроническом артрите на первый план выходит поражение крупных суставов, в большинстве случаев коленных, мелкие суставы вовлекаются значительно реже. У детей часто встречается моноартрит коленного сустава [12]. Синовиальная оболочка при ПВ В19-ассоциированном артрите инфильтрирована воспалительными клетками. Хотя в самих синовиоцитах не происходит репликации вируса, он может быть обнаружен в других клетках синовиоцитов [20]. Есть данные, указывающие на то, что ПВ В19 является классической «артритогенной» инфекцией и на патогенетическом уровне может способствовать манифестации таких ревматических заболеваний, как РА, системная склеродермия (ССД), ювенильный идиопатический артрит, СКВ и некоторые васкулиты.

К наиболее доказанным патогенетическим механизмам, связанных с ПВ В19, относят молекулярную мимикрию, апоптоз, приводящий к активации Т-лимфоцитов и активность фосфолипазы А₂. Было проведено сравнение синтезированного *de novo* белка VP1 с мутациями фосфолипазы А₂ и без них. В этом эксперименте удалось установить, что VP1 с мутациями был абсолютно нефункциональным, в то время как интактный VP1 увеличивал экспрессию мРНК циклооксигеназы 2, выявленную с помощью полимеразной цепной реакции, а также выработку простагландина Е₂ более чем в 100 раз. Таким образом было показано, что белок VP1 и фосфолипаза А₂ участвуют в воспалительном процессе в синовиальной оболочке [21].

Системное воспаление, развившееся в продромальном периоде инфекции, в ряде случаев может сохраняться длительно, приводя к формированию синдрома хронической усталости. В основе его лежат персистенция вируса и постоянная продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α и интерферон γ . У пациентов с персистирующей инфекцией ПВ В19 обнаружено нарушение выработки IgG АТ к белкам капсида [22]. Внутривенное введение иммуноглобулина способствовало значимому клиническому выздоровлению пациентов с данным синдромом, а также снижению уровня циркулирующих цитокинов [23].

ПВ В19 и РА

РА — наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [24]. На рубеже XX–XXI вв. обсуждалась гипотеза об этиологической роли ПВ В19 в развитии РА у генетически предрасположенных лиц. Проведено исследование, показавшее, что ДНК ПВ В19 в биоптатах синовиальной оболочки больных РА обнаруживается чаще, чем при других видах артрита [25].

Авторы одной из самых цитируемых работ, посвященной однофакторному анализу зависимости между клинической активностью РА и ПВ В19 в группе из 100 больных, выявили наиболее высокий уровень активности заболевания по индексу DAS28 у пациентов с активной инфекцией ПВ В19 [26]. Позднее было проведено исследование «случай-контроль» с участием 40 больных РА и сопоставимой группы доноров без ревматических заболеваний и других иммунодефицитных состояний. В этом исследовании не обнаружено различий в частоте выявления IgM в двух группах, хотя ДНК ПВ В19 и IgG АТ к ПВ В19 у пациентов с РА выявлялись чаще. Высказано предположение, что ПВ В19 может играть этиологическую

роль в развитии РА, но не влияет на активность заболевания [27]. В дальнейшем было показано, что уровень ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у пациентов с РА и ПВ В19 был значительно выше, чем у больных РА без ПВ В19, и у этих пациентов определялось большее число эрозий суставных поверхностей [28]. Это согласуется с данными о более выраженном рентгенологическом прогрессировании при высокой концентрации РФ и АЦЦП [29].

ПВ В19 и ССД

ССД, или прогрессирующий системный склероз, — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое сопровождается избыточным фиброзом кожи и внутренних органов. ССД склонна к хроническому течению и прогрессированию, что влечет за собой снижение качества жизни, трудоспособности и неблагоприятный прогноз [30]. Было показано, что вирус В19 у пациентов с ССД встречается чаще, чем у здоровых лиц [31]. Дальнейшие исследования *in vitro* установили, что ПВ В19 может поражать такие клетки-мишени ССД, как дермальные фибробласты, эндотелиальные клетки и различные типы клеток костного мозга, необходимых для регенерации сосудов. В них наблюдалась только частичная экспрессия, но не репликация генома. В последующем было продемонстрировано, что в фибробластах, инфицированных ПВ В19, развиваются типичные признаки старения в виде увеличения и уплощения клеток, напоминающие типичные изменения фибробластов при ССД. Кроме того, с течением времени эти клетки начинают соответствовать секреторному фенотипу, ассоциированному со старением (SASP) [32, 33], который характеризуется высвобождением ряда провоспалительных цитокинов. Таким образом, можно предположить участие ПВ В19 в патогенезе фиброза при ССД [34].

ПВ В19, СКВ и антифосфолипидный синдром

СКВ — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, при котором наблюдается гиперпродукция аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. [35]. Механизмы, вызывающие иммунный ответ при этом заболевании, изучены недостаточно. Доказана связь определенных вирусных инфекций (вирус Эпштейна–Барр, ПВ В19, цитомегаловирус) с развитием СКВ у генетически предрасположенных пациентов [36]. Также отмечено определенное сходство клинических проявлений острой ПВ В19-инфекции и СКВ. Могут наблюдаться лихорадка, сыпь, артралгии, панцитопения и выработка различных аутоантител. Данное состояние рассматривается как синдром, напоминающий воспалительное заболевание соединительной ткани (connective tissue diseases-like syndrome), встречается у женщин, купируется в течение 1,5–2 мес, реже может затянуться и на более длительный срок (0,5–2,5 года) [37]. В дальнейшем формирование этого синдрома было неоднократно подтверждено. Интересны результаты недавнего исследования В. D'Onofrio и соавт. [38], в котором приведены клинические и серологические характеристики 54 пациентов с диагнозом «острая инфекция ПВ В19». Примечательно, что 54% из них не смогли указать на предшествующий контакт с больным какой-либо инфекцией. У 94% отмечалась боль в суставах, у 50% — явления артрита (олигоартрит — чуть более чем у половины), у 44% — лихорадка, у 35% —

кожная сыпь и у 13% — пурпура. Гипокомплементемия выявлена у 14 (42%) из 33 обследованных, в то время как наличие в сыворотке антинуклеарного фактора (АНФ), АТ к двуспиральной ДНК, антифосфолипидных АТ и РФ — соответственно у 21 (55%) из 38 пациентов, у 10 (38%) из 26, у 6 (50%) из 12 и у 5 (13%) из 37. Оказалось, что состояние соответствовало классификационным критериям СКВ у 93% пациентов с положительным результатом анализа на АНФ, а критериям РА — у 38% пациентов с артритом.

О результатах аналогичного исследования, включавшего 23 больных было доложено на ежегодной конференции ACR (American College of Rheumatology) в ноябре 2024 г. У всех обследованных отмечалась боль в суставах, у 52% — артрит невысокой активности и/или тендовагинит. Кожные проявления наблюдались у 65%. Во всех случаях острые суставные симптомы разрешились через 2 мес, за исключением 1 больного, у которого развилась HLA-B27-негативная спондилоартропатия. СОЭ составила в среднем 29 ± 17 мм/ч. У 2 пациентов имела тромбоцитопения, у 5 (22%) — умеренно повышенный уровень АНФ (у 4 — до 1/160 и у 1 — до 1/320) без какой-либо специфичности (АТ к экстрагируемым ядерным антигенам или ДНК не обнаружены). РФ был выявлен в 2 (10%) случаях, ни у одного пациента не определялись АЦЦП. АТ к кардиолипину, преимущественно фракция IgM, были обнаружены у 7 (63%) пациентов. Снижение содержания С3-компонента комплемента наблюдалось у 1 (5%) пациента, С4 — у 5 (26%). Криоглобулинемия выявлена в 6 (46%) случаях, причем в 5 из них это была криоглобулинемия III типа с низким уровнем [39]. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного F. Hassan и соавт. [40], у пациентов с острой формой инфекции ПВ В19 наиболее частыми симптомами были лихорадка (82,6%) и миалгии (56,5%). Полиартрит с вовлечением лучезапястных суставов отмечался в 3 (13%) наблюдениях. Антинуклеарные АТ и РФ были наиболее распространенными аутоантителами (по 13% случаев). Во время острой фазы 5 (21%) пациентов получали преднизолон, 2 (8,7%) из них нуждались в повышении его дозы и впоследствии лечились гидроксихлорохином и метотрексатом. В 1 случае в первые 6 мес наблюдения развилась СКВ.

Инфекция ПВ В19 может привести к острому повреждению почек и проявляться в виде волчаночноподобного гломерулонефрита, иногда это сопряжено с диагностическими сложностями. Характерными в этом случае являются начало заболевания во втором или третьем десятилетии жизни, преобладание женского пола, гипокомплементемия. При гистологическом исследовании выявляется почечный эндокapиллярный и/или мезангиопролиферативный гломерулонефрит с субэндотелиальными отложениями. Как правило, титры антинуклеарных АТ при ПВ В19-ассоциированном поражении почек низкие и изменяются со временем. Другой отличительной чертой является относительно низкое количество ретикулоцитов, что связано с угнетением функции костного мозга и редко встречается при СКВ. В ряде случаев клиника гломерулонефрита купируется без лечения [41].

Есть свидетельства того, что ПВ В19 играет роль в патогенезе антифосфолипидного синдрома (АФС), который характеризуется выработкой антифосфолипидных АТ, связанных с более высоким риском тромбоза и патологического течения беременности. Он может быть как первичным, так и впервые

манифестировать при СКВ (вторичный АФС). По данным T. Hod и соавт. [42], ПВ В19 IgM АТ и IgG АТ в более высоких титрах были обнаружены у больных СКВ и АФС по сравнению с пациентами без АФС. Этот факт может свидетельствовать о возможной связи между обсуждаемой инфекцией и АФС. ПВ В19 может играть роль в формировании внеклеточных ловушек нейтрофилов и тромбозе при АФС. АТ к β_2 -гликопротеину, выявляемые при АФС, индуцируют тромбоз, кроме того, известно, что внеклеточные ловушки нейтрофилов играют роль в развитии тромбоза при АФС [43]. В настоящее время нет прямых доказательств того, что АТ к ПВ В19 непосредственно могут вызывать тромбоз, однако они способны индуцировать нетоз с последующим тромбозом путем повышения уровня активных форм кислорода, миелопероксидазы и цитруллинированных гистонов [44].

ПВ В19 и васкулит

Системные васкулиты — группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений. В основе современной классификации системных васкулитов лежат калибр пораженных сосудов и основные патогенетические механизмы их повреждения [45]. Была предложена гипотеза о наличии связи между инфекцией ПВ В19 и различными формами васкулита на основе небольших серий случаев. В частности, высказано предположение о связи между ПВ В19 и болезнью Кавасаки в группе педиатрических пациентов, однако этот вывод не был подтвержден [46].

Заключение

ПВ В19-инфекция может обуславливать широкий спектр клинических проявлений и лабораторных феноменов и таким образом протекать под маской различных ревматических заболеваний. В большинстве случаев указанные симптомы являются транзиторными и нередко купируются самостоятельно. С учетом этого необходимо повышать осведомленность ревматологов и врачей других специальностей как о возможном этиопатогенетическом значении ПВ В19 при ревматических болезнях, так и о его имитирующей роли, чтобы избежать диагностических ошибок и назначения неадекватного лечения (включая иммуносупрессивные препараты). Для разграничения указанных состояний следует использовать определение IgM АТ к ПВ В19 и семейный анамнез «пятой детской болезни». В случае возникновения трудностей в дифференциальной диагностике при затяжном течении заболевания может применяться исследование биоптатов пораженных тканей для выявления вирусных маркеров (вирусной ДНК, вирусных мРНК и вирусных белков *in situ*). Возможности лечения ПВ В19-инфекции ограничены и включают в основном симптоматическую терапию (хороший эффект дает применение нестероидных противовоспалительных препаратов), в ряде случаев требуется переливание крови для коррекции анемии.

В настоящее время исследования в области противовирусных стратегий начинают приносить некоторые результаты [47]. Расшифровка конкретных патогенетических механизмов ПВ В19 при ревматических заболеваниях позволит определить мишени для разработки новых противовирусных препаратов.

1. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*. 1993 Oct 1;262(5130):114-7. doi: 10.1126/science.8211117
2. Young NS. B19 parvovirus. *Baillieres Clin Haematol*. 1995 Mar;8(1):25-56. doi: 10.1016/s0950-3536(05)80231-8
3. Zadori Z, Szelei J, Lacoste MC et al. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity. *Dev Cell*. 2001 Aug;1(2):291-302. doi: 10.1016/s1534-5807(01)00031-4
4. Farcet MR, Karbiener M, Aberham C et al. Parvovirus B19 rebound outbreak 2024 and implications for blood- and plasma-product safety. *Transfusion*. 2024 Dec;64(12):2218-2221. doi: 10.1111/trf.18032
5. Landry ML. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr*. 2016 Jun;4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015.
6. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004 Nov;78(22):12169-78. doi: 10.1128/JVI.78.22.12169-12178.2004
7. Никишов ОН, Кузин АА, Антипова АЮ, Лаврентьева ИН. Парвовирусная инфекция — современная проблема в эпидемиологии и клинической медицине. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015; 4(83):29-35.
[Nikishov ON, Kuzin AA, Antipova AYU, Lavrent'eva IN. Parvovirus Infection — Contemporary Issues in Epidemiology and Clinical Medicine. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2015;4(83):29-35. (In Russ.)].
8. Останкова ЮВ, Хамитова ИВ, Лаврентьева ИН, Семенов АВ. Способ выявления в биологическом материале ДНК вируса парвовирус В19 на основе двухэтапной ПЦР. Патент на изобретение RU 2753310 C2, 13.08.2021. Заявка № 2019121500 от 08.07.2019.
[Ostankova YV, Khamitova IV, Lavrent'eva IN, Semenov AV. A method for detecting the DNA of the parvovirus B19 virus in biological material based on two-stage PCR. Patent for invention RU 2753310 C2, 08/13/2021. Application № 2019121500 dated 07/08/2019].
9. Ceccarelli G, Branda F, Ciccozzi A et al. Reassessing the Risk of Severe Parvovirus B19 Infection in the Immunocompetent Population: A Call for Vigilance in the Wake of Resurgence. *Viruses*. 2024 Aug 24;16(9):1352. doi: 10.3390/v16091352
10. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Jul;15(3):485-505. doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002
11. Khamitova IV, Lavrentyeva IN, Averyanova MYu, et al. Parvovirus B19 incidence, specific antibody response, and delayed hematopoietic recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2018;7(1):36-42. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-1-36-43
12. Ананьева ЛП. Инфекция, вызванная парвовирусом В19. Научно-практическая ревматология 2002;(4):32-35.
[Ananyeva LP. Infection caused by parvovirus B19. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2002;(4):32-35. (In Russ.)].
13. Rasizadeh R, Ebrahimi F, Zamani Kermanshahi A, et al. Viruses and thrombocytopenia. *Heliyon*. 2024 Mar 16;10(6):e27844. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27844
14. Ананьева ЛП, Конева ОА, Солдато-ва СИ и др. Серологическая диагностика парвовирусной В19 инфекции при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):18-23.
[Ananyeva LP, Koneva OA, Soldatova SI, et al. Serological diagnosis of parvovirus b19 infection in rheumatic diseases *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;(4):18-23. (In Russ.)].
15. Poeta M, Moracas C, Calo Carducci FI, et al. Pediatric INF-ACT Network Study Group; Collaborators of the Paediatric INF-ACT Network Study Group. Outbreak of paediatric myocarditis associated with parvovirus B19 infection in Italy, January to October 2024. *Euro Surveill*. 2024 Nov;29(48):2400746. doi:10.2807/15607917.ES.2024.29.48.2400746
16. Hutton K, Carlsen KM. AB1050 Reactive arthritis due to parvovirus b19 may be overlooked in adult rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1639. Doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7378
17. Etienne A, Harms M. Cutaneous manifestations of parvovirus B19 infection. *Presse Med*. 1996 Sep 7;25(25):1162-5.
18. Umene K, Nunoue T. A new genome type of human parvovirus B19 present in sera of patients with encephalopathy. *J Gen Virol*. 1995 Nov;76 (Pt 11):2645-51. doi: 10.1099/0022-1317-76-11-2645
19. Ягужинская ОЕ, Февралева ИС, Элижбаева МА и др. Вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия как результат персистенции парвовируса В19 у больных с иммунодефицитом. Терапевтический архив. 2011;83(12):62-68.
[Yaguzhinskaya OE, Fevrалева IS, Elizhbaeva MA, et al. Secondary autoimmune hemolytic anemia as a result of the persistence of parvovirus B19 in patients with immunodeficiency. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(12):62-68. (In Russ.)].
20. Söderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, et al. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. *Pathol Biol (Paris)*. 2002 Jun;50(5):307-16. doi: 10.1016/s0369-8114(02)00307-3
21. Lu J, Zhi N, Wong S, Brown KE. Activation of synovocytes by the secreted phospholipase A2 motif in the VP1-unique region of parvovirus B19 minor capsid protein. *J Infect Dis*. 2006 Feb 15;193(4):582-90. doi: 10.1086/499599
22. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, et al. Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. *J Clin Invest*. 1989 Oct;84(4):1114-23. doi: 10.1172/JCI114274
23. Kerr JR, Cuniffe VS, Kelleher P, et al. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):e100-6. doi: 10.1086/374666
24. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
25. Saal JG, Steidle M, Einsele H, et al. Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1992;12(4):147-51. doi: 10.1007/BF00274934
26. Kakurina N, Kadisa A, Lejnieks A, et al. Use of exploratory factor analysis to ascertain the correlation between the activities of rheumatoid arthritis and infection by human parvovirus B19. *Medicina (Kaunas)*. 2015; 51(1):18-24. doi: 10.1016/j.medici.2015.01.004. Epub 2015 Jan 28.
27. Aboelazm AA, Emam SM, Elolimy GG, Fawzy RM. Human Parvovirus B19 Infection in Rheumatoid Arthritis Patients: Screening and Clinical Significance. *Egypt J Immunol*. 2018 Jun;25(2):1-10.
28. Kareem Ali M, Shia JS. Erythema nodosum manifestation of Parvovirus B19-associated reactive arthritis. *J Infect Dev Ctries*. 2024 Sep 30;18(9):1435-1441. doi: 10.3855/jidc.19513
29. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Наонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331.
[Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology. National Guide*. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290-331].
30. Ананьева ЛП. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Современная ревматология. 2018;12(2):12-21.
[Ananyeva LP. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):12-21. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-12-2
31. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Mar-Apr; 17(2):267-8.
32. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Sep;8(9):729-40. doi: 10.1038/nrm2233

33. Kuilman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer*. 2009 Feb;9(2):81-94. doi: 10.1038/nrc2560
34. Arvia R, Zakrzewska K, Giovannelli L, et al. Parvovirus B19 induces cellular senescence in human dermal fibroblasts: putative role in systemic sclerosis-associated fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3864-3874. doi: 10.1093/rheumatology/keab904.
35. Попкова ТВ, Панафидина ТА, Соловьев СК. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки — 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(5):496-510.
[Popkova TV, Panafidina TA, Solovyev SK. According to the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus: debatable issues and comments. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):496-510. (In Russ.)].
36. Pan Q, Liu Z, Liao S, et al. Current mechanistic insights into the role of infection in systemic lupus erythematosus. *Biomed Pharmacother*. 2019 Sep;117:109122. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109122
37. Neshar G, Moore TL. Human parvovirus infection. *Infect Med*. 1997;14:638-642.
38. D'Onofrio B, Virelli G, Pedrollo E, et al. High risk of misclassification of acute Parvovirus B19 infection into a systemic rheumatic disease. *Rheumatol Adv Pract*. 2024 Sep 6;8(3):rkae105. doi: 10.1093/rap/rkae105
39. Pertuiset E, Kemiche F, Yahia M, Cerf-Payrastre I. Immunological Abnormalities in Adult Patients with Parvovirus B19 Infection: A study of 23 Cases Rheumatology, Centre Hospitalier Rene Dubos, Pontoise, France. *ACR Abstract book*. Abstract number: 2162
40. Hassan F, Khoury W, Daood R, et al. Rheumatic manifestations and sequela of acute parvovirus B19 infection in hospitalized adult population. *Int J Rheum Dis*. 2024 Nov; 27(11):e15409. doi: 10.1111/1756-185X.15409
41. Mori Y, Yamashita H, Umeda Y, et al. Association of parvovirus B19 infection with acute glomerulonephritis in healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Nephrol*. 2002 Jan;57(1):69-73. doi: 10.5414/cnp57069
42. Hod T, Zandman-Goddard G, Langevitz P, et al. Does parvovirus infection have a role in systemic lupus erythematosus? *Immunol Res*. 2017 Apr;65(2):447-453. doi: 10.1007/s12026-017-8896-0
43. Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ. Нетоз в патогенезе антифосфолипидного синдрома и системной красной волчанки. Современная ревматология. 2021; 15(5):96-102.
[Nurbaeva KS, Reshetnyak TM, Lila AM. Netosis in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):96-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-96-102
44. Tzang BS, Chin HY, Tzang CC, et al. Parvovirus B19 Infection Is Associated with the Formation of Neutrophil Extracellular Traps and Thrombosis: A Possible Linkage of the VP1 Unique Region. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 13;25(18):9917. doi: 10.3390/ijms25189917
45. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 182 с.
[Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 182 p.].
46. Rodriguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Jan;18(1):39-47. doi: 10.1097/01.bor.0000197999.58073.2e
47. Hu X, Jia C, Wu J, et al. Towards the Antiviral Agents and Nanotechnology-Enabled Approaches Against Parvovirus B19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jun 20;12:916012. doi: 10.3389/fcimb.2022.916012

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.01.2025/07.03.2025/10.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание №1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared in the framework of a research project, state assignment №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

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

Толбеева М.С. <https://orcid.org/0000-0002-0449-2685>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Остеоартрит: современные аспекты патогенеза, акцент на низкоинтенсивное воспаление

Свиницкая И.С.¹, Аганов Д.С.¹, Раймуев К.В.², Мерлушкина А.С.¹,
Топорков М.М.¹, Жигулина А.И.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж;

²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата. Ключевая роль в патогенезе ОА принадлежит белковому комплексу — инфламмасоме NLRP3, представленной трехкомпонентной структурой: сенсором (NLRP3), адаптером (ASC) и эффектором (каспазы). Активация инфламмасы NLRP3 усиливает синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1β и ИЛ18, а также образование гасдерминовых пор, что приводит к клеточной гибели — пироптозу. Несмотря на успехи в изучении процессов развития ОА, пока не существует терапевтических методов, способных полностью остановить или замедлить его прогрессирование. Более того, использование таких лекарственных средств, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), связано с клинически значимым повышением риска НПВП-индуцированной патологии на 50–100%.

В связи с увеличением продолжительности жизни и частоты коморбидных состояний стратегия лечения ОА потребовала модификации, что привело к выделению фенотипов заболевания, характеризующихся низкоинтенсивным системным воспалением. Представлен обзор современных данных, отражающих участие компонентов врожденного иммунитета в развитии и прогрессировании ОА, а также возможные способы коррекции нарушений с учетом этих аспектов.

Ключевые слова: остеоартрит; фенотипы остеоартрита; инфламмаза NLRP3; ингибиторы инфламмазы NLRP3; интерлейкин 1β; диацереин (Артродарин®).

Контакты: Ирина Сергеевна Свиницкая; sonirinadoc@mail.ru

Для ссылки: Свиницкая ИС, Аганов ДС, Раймуев КВ, Мерлушкина АС, Топорков ММ, Жигулина АИ. Остеоартрит: современные аспекты патогенеза, акцент на низкоинтенсивное воспаление. Современная ревматология. 2025;19(2):119–126. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-119-126

Osteoarthritis: modern aspects of pathogenesis, focus on low-intensity inflammation

Svintsitskaya I.S.¹, Aganov D.S.¹, Raimuev K.V.², Merlushkina A.S.¹,
Toporkov M.M.¹, Zhigulina A.I.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia, St. Petersburg; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6Ж, Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common disease of the musculoskeletal system. Protein complex, the NLRP3 inflammasome plays the key role in the pathogenesis of OA. It consists of three components: the sensor — NLRP3, the adaptor — ASC and the effector — caspase. Activation of the NLRP3 inflammasome promotes the synthesis of pro-inflammatory cytokines, interleukin (IL) 1β and IL18, and the formation of gasdermin pores, which — combined — leads to cell death, pyroptosis. Despite successes in understanding the processes of OA development, there are no therapeutic methods that can completely stop or slow the progression of the disease. In addition, the use of some medications, particularly non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), is associated with a clinically significant increase in the risk of NSAID-induced pathology by 50–100%.

Due to increased life expectancy and the frequency of concomitant diseases, the treatment strategy for OA had to be changed, leading to the emergence of phenotypes of the disease characterized by low-intensity systemic inflammation.

We present a review of modern data reflecting the involvement of components of innate immunity in the development and progression of OA, as well as possible ways to correct disturbances taking these aspects into consideration.

Keywords: osteoarthritis; osteoarthritis phenotypes; NLRP3 inflammasome; inhibitors of NLRP3 inflammasome; interleukin 1β; diacerein (Arthro-darin®).

Contact: Irina Sergeevna Svintsitskaya; sonirinadoc@mail.ru

For reference: Svintsitskaya IS, Aganov DS, Raimuev KV, Merlushkina AS, Toporkov MM, Zhigulina AI. Osteoarthritis: modern aspects of pathogenesis, focus on low-intensity inflammation. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(2):119–126. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-119-126

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов, сопровождающееся микро- и макроскопическими повреждениями, синовиальным воспалением и аномальным ремоделированием субхондральной кости (СХК) [1]. О высокой распространенности ОА свидетельствуют данные многочисленных систематических обзоров и метаанализов [2, 3]. В исследовании глобального бремени болезней указано, что распространенность ОА увеличилась с 247,51 млн в 1990 г. до 527,81 млн в 2019 г., т. е. на 113,25% [4].

Сегодня не существует методов лечения, способных затормозить естественное течение ОА [5]. Более того, использование некоторых лекарственных средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), связано с клинически значимым увеличением риска инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин на 50–100% [6]. Таким образом, отсутствие общепринятой тактики лечения и все возрастающие показатели заболеваемости ОА диктуют необходимость разработки новых, более эффективных методов лечения ОА.

Развитие ОА связано с низкоинтенсивным системным воспалением, которое обусловлено усилением синтеза провоспалительных цитокинов, вызванным активацией инфламмасы. Далее будут рассмотрены патогенетические аспекты иммунной регуляции процессов повреждения сустава при ОА с участием инфламмасы NLRP3, а также современные методы лекарственной терапии ОА с учетом этих аспектов.

Инфламмаа NLRP3

В патогенезе ОА важную роль играет дисбаланс между врожденным и адаптивным иммунитетом, который характеризуется локальной выработкой провоспалительных цитокинов, способствующих дегенерации хряща, при этом антигены, образующиеся при разрушении сустава, вызывают активацию воспалительных процессов. Ключевая роль в формировании системы врожденного иммунного ответа, способного идентифицировать различные патогены, принадлежит моноцитам, макрофагам, дендритным клеткам, нейтрофилам. Функция данных клеток заключается в восприятии и передаче сигналов опасности, т. е. молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), и молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном (PAMP), во внутриклеточные сигнальные пути различных иммунных клеток. Этот процесс распознавания приводит к активации цитозольного супрамолекулярного белкового комплекса, известного как инфламмаа, являющегося центральным звеном врожденного иммунитета. Именно инфламмаа стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и запускает пироптоз — процесс, относящийся к одному из типов программируемой клеточной гибели при ОА.

Инфламмаа представляет собой класс цитозольных комплексов белков, которые формируются как рецепторы распознавания образов (PRR) и взаимодействуют либо с DAMP, либо PAMP, что обуславливает экспрессию, созревание и высвобождение множества провоспалительных цитокинов, запуская каскад воспалительных реакций [7]. Число известных PRR, способных вызывать сборку инфламмаа, постоянно увеличивается, наиболее изученной считается инфламмаа NLRP3 [8]. Ее структура представлена следующими компо-

нентами (рис. 1): 1) сенсор — NLRP3, состоящий из С-концевого домена, содержащего обогащенные лейцином повторы (LRR), NACHT-домена, обладающего АТФазной активностью и обеспечивающего олигомеризацию протеинов и N-концевого эффекторного (пиринового) домена (PYD); 2) адаптер — апоптоз-ассоциированный спектроподобный белок (ASC), имеющий N-концевой (PYD) и С-концевой (CARD) домены рекрутирования каспазы; 3) эффектор — каспаза 1 (цистеиновая протеаза).

Активация инфламмасы NLRP3 происходит в два этапа: прайминг и активация [9]. Процесс прайминга включает распознавание PAMP и DAMP рецепторами PRR, что вызывает экспрессию белков и ядерных факторов (MyD88) через сигнальный каскад NF-κB, далее осуществляются транскрипция NLRP3, проинтерлейкина (про-ИЛ) 1β, про-ИЛ18 и структурные изменения белков, такие как фосфорилирование ASC и деубиквитинирование NLRP3. Этап активации включает олигомеризацию NLRP3 и образование инфламмасы путем взаимодействия доменов PYD-PYD и CARD-CARD. В дальнейшем происходит активация каспазы 1, которая опосредует преобразование про-ИЛ1β и про-ИЛ18 в их зрелые и метаболически активные формы, — интерлейкин (ИЛ) 1β и ИЛ18. Кроме того, под влиянием активированной каспазы 1 осуществляется протеолитическое расщепление гасдермина D (GSDMD) до гасдермина-N-домена (GSDMD-NT) с формированием мембранных пор, через которые во внеклеточную среду выделяются провоспалительные цитокины.

В настоящее время в литературе имеются данные о дополнительных стимулах активации инфламмасы NLRP3, среди которых выделяют: 1) лизосомальную дестабилизацию с высвобождением катепсина В вследствие неполноценного фагоцитоза DAMP; 2) генерацию митохондриальных активных форм кислорода АФК (мтАФК); 3) повышенную концентрацию внеклеточной АТФ; 4) активированную оттоком K⁺ (через рецептор P2X7) регуляторную протеинкиназу (NEK7); 5) приток Ca²⁺ через рецептор, чувствительный к кальцию (CaSR) [10].

Таким образом, сложный механизм сборки и активации инфламмасы NLRP3 приводит к клеточной гибели. И хотя изначально пироптоз рассматривался как индуктор воспаления, который защищает организм от инфекционных агентов, с течением времени стала очевидной его роль при ряде заболеваний, в том числе при ОА.

Роль инфламмасы при различных фенотипах ОА

ОА характеризуется клинической гетерогенностью, что обусловлено этиологическими факторами, от которых зависят как скорость прогрессирования, так и особенности клинических проявлений заболевания. Выделение основных фенотипов ОА является важным шагом в разработке персонализированного подхода к лечению данного заболевания [11]. Постоянно увеличивающееся число публикаций, свидетельствует о том, что наблюдаемое при всех фенотипах превалирование эффектов провоспалительных цитокинов обусловлено активацией NLRP3. В настоящее время принято выделять несколько фенотипов ОА.

Метаболический фенотип

Общезвестно, что ОА чаще всего встречается у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих не только биоме-

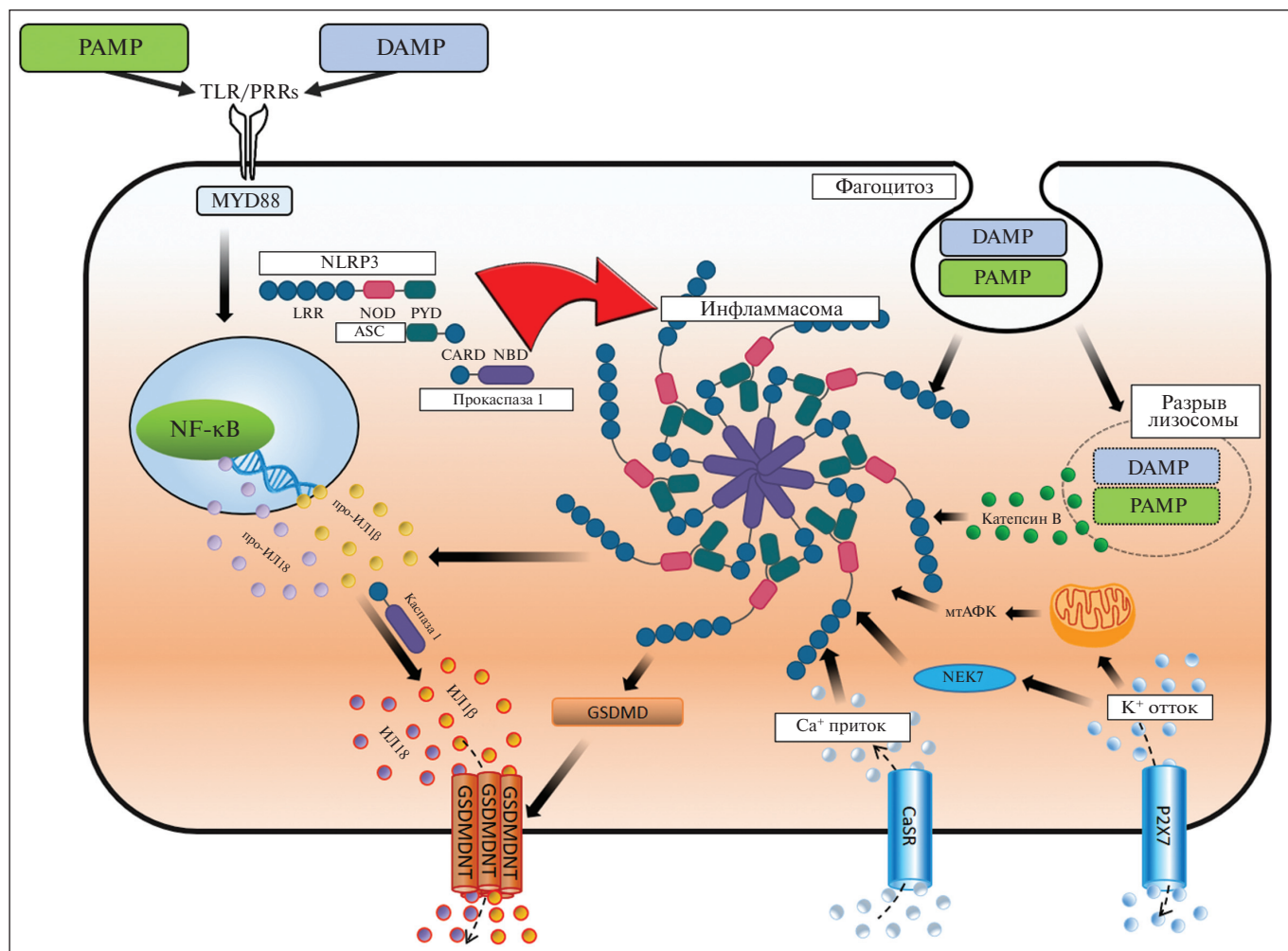


Рис. 1. Молекулярные механизмы сборки и активации инфламмосомы NLRP3. TLR (toll-like receptors) – толл-подобные рецепторы; NOD (NOD-like receptors) – NOD-подобные рецепторы; NBD (nucleotide-binding domain) – домен, отвечающий за связывание нуклеотидов (адаптировано из [9]). Остальные обозначения – в тексте

Fig. 1. Molecular mechanisms for the assembly and activation of NLRP3 inflammasome. TLR – toll-like receptors; NOD – NOD-like receptors; NBD (nucleotide-binding domain) – a domain responsible for the binding of nucleotides (adapted from [9]). The other designations are in the text

ханические факторы риска развития ОА, но и наибольшую распространенность коморбидной патологии.

В скрининговом исследовании S. Mathieu и соавт. [12] был показан более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ОА по сравнению с лицами контрольной группы, что объясняется наличием системного воспаления низкой степени с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, способствующих развитию и прогрессированию как ОА, так и ССЗ. P. Duewel и соавт. [13] на моделях экспериментального атеросклероза продемонстрировали, что кристаллы холестерина выступают в качестве DAMP, вызывая высвобождение ИЛ1β, в то время как нокаут гена *NLRP3* приводит к замедлению роста атеросклеротической бляшки. Предполагается, что в результате связанного с сахарным диабетом (СД) нарушения метаболизма глюкозы происходят дегенерация хряща, обнажение СХК и воспаление синовиальной оболочки с формированием остеофитов [14]. На экспериментальных моделях СД 2-го типа показано,

что гипергликемия активирует NLRP3, провоцируя нарушение метаболизма глюкозы и повышение резистентности к инсулину [15].

Посттравматический фенотип

Посттравматический ОА, наблюдаемый преимущественно у лиц молодого возраста, является следствием различных вариантов травмы сустава с последующим усиленным синтезом матричных металлопротеиназ (ММП) и повреждением межклеточного матрикса, обусловленным повышенным синтезом провоспалительных цитокинов [16]. Возрастающий механический стресс с течением времени запускает цепь патологических событий, что ведет к деструкции клеточных структур сустава с выделением большого количества белковых компонентов, являющихся мощными активаторами NLRP3.

Остеопоротический фенотип

Остеопоротический фенотип ОА характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ)

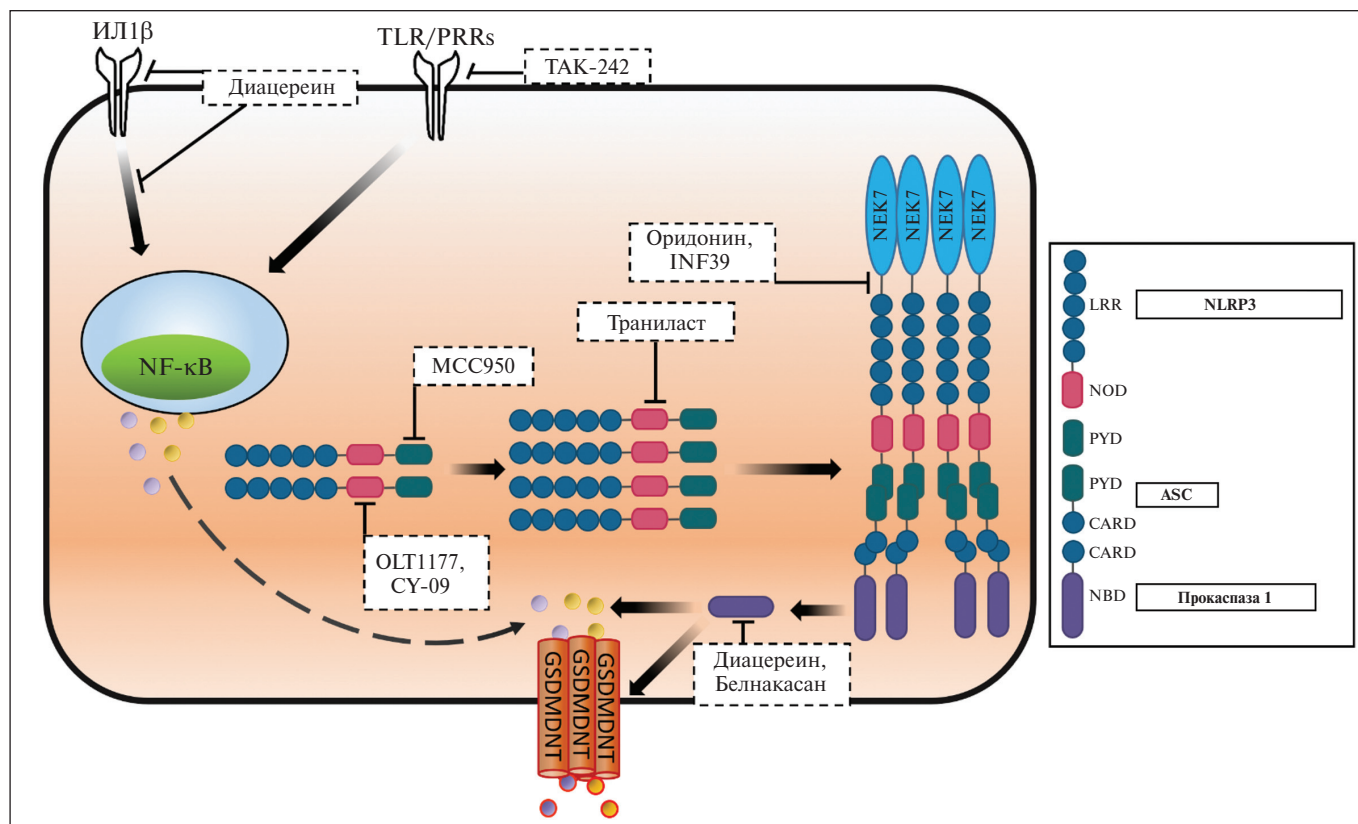


Рис. 2. Препараты, направленные на предотвращение гибели клеток, опосредованной инфламмасомой NLRP3 (адаптировано из [23]). Обозначения – в тексте

Fig. 2. Medications aimed to prevent the cell death mediated by the NLRP3 inflammasome (adapted from [23]). Designations – in the text

СХК в результате активации цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG. Роль NLRP3 при данном фенотипе заключается не только в снижении МПКТ, обусловленном провоспалительными цитокинами, но и в процессинге каспазы 1 с последующим ускоренным синтезом ИЛ1β, ИЛ18, вызывающих повреждение хрящевой ткани [17]. На моделях животных, получавших антирезорбтивную терапию, продемонстрировано улучшение структуры СХК с нормализацией соотношения OPG/RANKL и снижением синтеза ММП13, что способствовало замедлению темпов повреждения хрящевой ткани [18].

Микрокристаллический фенотип

Внутриуставное отложение кристаллов кальция наблюдается в 70% случаев ОА и тесно коррелирует со степенью повреждения хрящевой ткани [19]. Кристаллы кальция часто обнаруживаются в суставном хряще и синовиальной жидкости у пациентов с широким спектром заболеваний суставов, включая ОА [20]. В ряде клинических исследований указывается на значение кристаллов пирофосфата кальция и основных фосфатов кальция в инициации каскада воспалительных реакций с участием инфламмасы NLRP3, следствием чего является усиленная продукция ИЛ1β и ИЛ18 [21].

Таким образом, для всех фенотипов ОА характерен дисбаланс различных звеньев иммунной системы с локальной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, опосредованный активацией инфламмасы.

Блокада инфламмасы как потенциальная терапевтическая мишень при ОА

С целью медикаментозной коррекции на ранних стадиях ОА применяются НПВП, парацетамол, опиоиды, глюкокортикоиды, симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Однако ни один из вариантов консервативного лечения не продемонстрировал значимой эффективности в отношении прогрессирования ОА [22].

Перспективным методом терапии является купирование воспаления посредством назначения препаратов, направленных на предотвращение гибели клеток, опосредованной NLRP3. Преимущество данной группы препаратов перед блокаторами провоспалительных цитокинов состоит в том, что они останавливают воспаление на более раннем этапе и препятствуют образованию провоспалительных цитокинов при ОА. Учитывая, что на активацию NLRP3 влияет множество различных триггеров (PAMP/DAMP), применение ингибиторов инфламмасы представляется перспективным направлением в лечении ОА.

Рассмотрим наиболее значимые клинические исследования, в которых оценивалось влияние NLRP3 на течение ревматических заболеваний (рис. 2) [23].

Молекулярными соединениями, блокирующими АТФазную активность напрямую путем связывания с NACHT-доменом, являются CY-09 и OLT1177 [24]. На моделях экспериментального ОА у животных показано положительное влияние CY-09 на компоненты экстрацеллюлярного матрикса

и хондроцитов [25]. Другим препаратом, фаза I клинических испытаний которого при ОА успешно завершена, является OLT1177 (Дапансурил) [26]. Наиболее изученный препарат, снижающий АТФазную активность путем прямого взаимодействия с каталитическим мотивом, ответственным за расщепление АТФ в домене NACHT, является MCC950. На моделях ревматоидного артрита у животных С. Guo и соавт. [27] выявили эффективность MCC950 в отношении воспалительных изменений синовиальной оболочки. Однако применение MCC950 ассоциировалось с гепатотоксичностью, в связи с чем клинические испытания у пациентов с РА были завершены на фазе II [28]. Препаратом, блокирующим олигомеризацию NLRP3 независимо от АТФазы, является Траниласт [29]. В исследовании *ex vivo* на мононуклеарных клетках синовиальной жидкости у пациентов с подагрическим артритом пероральный прием Траниласта подавлял метаболические нарушения [30]. INF39 и Оридонин препятствуют взаимодействию между NLRP3 и NEK7, поэтому считаются специфическими ингибиторами NLRP3 [31]. Есть данные о влиянии INF39 на усиление дифференцировки остеобластов посредством ингибирования NLRP3, что приводит к приросту МПКТ. Этот факт открывает новые возможности его использования для профилактики остеопоротического фенотипа ОА [32]. VX-765 и VX-740, ингибируя активность каспазы 1, также уменьшают последствия активации инфламмасы NLRP3, тем не менее клинические исследования фазы I были прекращены в связи с развитием гепатотоксичности [33, 34]. Другой мишенью для терапевтического воздействия может служить рецептор TLR4. Препарат TAK-242, связываясь с TLR4, конкурирует с молекулами PAMP и DAMP, в результате чего прерывается сигнальный путь TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3 и снижается высвобождение провоспалительных цитокинов [35]. S. Samarpita и соавт. [36] изучали ингибирование TLR на моделях экспериментального РА. TAK-242 дозозависимо угнетал повышенную экспрессию ИЛ6, ИЛ8, ММР1 и сосудистого эндотелиального фактора роста.

Описанные ингибиторы инфламмасы NLRP3 демонстрируют многообещающие результаты в лечении воспалительных заболеваний, в том числе ОА. Однако влияние на процесс активации инфламмасы и способы его ингибирования требуют дальнейшего изучения.

Современное лечение ОА

Согласно клиническим рекомендациям, комплексный подход, основанный на сочетании фармакотерапии, нефармакологических методов и медико-социальной реабилитации, имеет фундаментальное значение при ОА [37]. Целями терапии являются купирование боли, замедление прогрессирования и профилактика рецидивов заболевания [38]. Для фармакотерапии ОА широко используются SYSADOA: хондроитин сульфат, глюкозамин, диацереин (Артродарин®), неомыляемые соединения авокадо и сои, алфлутоп, глюкозаминогликан-пептидный комплекс [39]. Для локальной терапии нередко применяют внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты. В реальной клинической практике зачастую предпочтение отдается препаратам с быстро развивающимся клиническим эффектом (НПВП), поскольку первостепенной задачей является контроль боли. Однако применение НПВП сопровождается развитием ряда

нежелательных явлений (НЯ), связанных с наличием у пациентов коморбидных состояний. НПВП-индуцированная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек широко распространена у пациентов среднего и пожилого возраста, в связи с чем длительный прием НПВП, а в ряде случаев и внутрисуставное введение глюкокортикоидов противопоказаны. У таких больных методом выбора является применение SYSADOA [39].

Диацереин (см. рис. 2) относится к препаратам первой линии фармакотерапии ОА. Механизм его действия определяется способностью инактивировать сигнальный путь ИЛ1 и, как следствие, активацию NF-κB [40]. Кроме того, диацереин оказывает ингибирующее действие на синтез и активность фактора некроза опухоли α, ИЛ6 и ИЛ1β [41]. Противовоспалительный эффект препарата дополняется тем, что его метаболит реин обладает антиоксидантной активностью и подавляет клеточные механизмы развития окислительного стресса, а также ингибирует сборку NLRP3 посредством снижения активности каспазы 1 [42]. Помимо этого, диацереин уменьшает число рецепторов хондроцитов к ИЛ1 [43]. В недавних клинических исследованиях выявлено снижение активности ММП и подавление аномального ремоделирования костной ткани за счет блокирования процессов дифференцировки и пролиферации остеокластов [44]. Участие ММП13 в ремоделировании кости имеет большое значение, поскольку, с одной стороны, повышенный синтез ММП остеобластами усиливает деградацию коллагена I типа, а с другой — может способствовать резорбции СХК. В отличие от НПВП, диацереин не влияет на синтез простагландинов, что делает его безопасным в отношении коморбидной патологии.

Диацереин также может улучшать гликемический контроль за счет снижения системного воспаления. На моделях ожирения и СД было продемонстрировано, что прием диацереина приводит к повышению толерантности к глюкозе и снижению уровня гликемии натощак [45].

В целом столь широкий спектр эффектов диацереина свидетельствует о его уникальном влиянии не только на прогрессирование ОА, но и на ряд различных заболеваний [46]. Нельзя не отметить относительно низкую частоту НЯ, наблюдавшуюся при оценке профиля безопасности препарата, что является заметным преимуществом диацереина перед НПВП и особенно важно для пациентов старших возрастных групп с повышенным риском развития ЖКТ-кровотечений и ССЗ.

По данным Л.И. Алексеевой и соавт. [47], на фоне 6-месячного приема диацереина наблюдались статистически значимое повышение общей оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, ее медиана увеличилась с 50 [40; 55] мм исходно до 60 [50; 70] мм в конце исследования; $p < 0,0001$), снижение боли по WOMAC (в среднем с $245 \pm 79,8$ до $149,6 \pm 73,3$; $p < 0,0001$), скованности в суставах (с $99,4 \pm 39,8$ до $63,4 \pm 35,7$; $p < 0,0001$), а также уменьшение потребности в приеме НПВП у 55% больных. Достигнутый эффект сохранялся на протяжении 3 мес после завершения терапии.

Данные, опубликованные Международным обществом по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), показали, что по эффективности в уменьшении боли при ОА диацереин превосходил парацетамол (отношение шансов, ОШ 0,14; 95% доверительный интервал, ДИ 0,05–0,22) и не уступал НПВП (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,22–0,35) [48].

¹Артродарин — оригинальный диацереин (ТРБ «Кемедика Интерншл С.А.»).

В международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании DISSCO (n=390) сравнивалось уменьшение боли по WOMAC при использовании диацереина и цеλεкоксиба у пациентов с первичным ОА коленных суставов, имевших умеренную или сильную боль. Обезболивающее действие цеλεкоксиба и диацереина после 6 мес лечения было сопоставимым. Столь поздние сроки снижения интенсивности боли объяснялись поэтапным режимом приема диацереина с целью профилактики развития осложнений со стороны ЖКТ. Среди НЯ отмечена диарея, которая на фоне приема диацереина наблюдалась только у 19 пациентов, при этом тяжелая ее форма зафиксирована в 1 (0,5%) случае. Для предупреждения развития диареи авторы рекомендуют начинать прием диацереина с половины дозы (50 мг/сут) на протяжении месяца с последующим ее увеличением до 100 мг/сут [49].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение 12 нед оценивалось влияние диацереина на гликемический профиль у пациентов с СД 2-го типа [50]. Через 12 нед уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) был значимо ниже по сравнению с исходным (-0,6%; $p < 0,05$). Близкие результаты были получены в работе С. R. L. Cardoso и соавт. [51], в которой уровень HbA1c был значительно ниже на фоне терапии диацереином: -0,35% к концу 48-й недели лечения ($p = 0,038$). В том же исследовании не выявлено значимого влияния этого препарата на индекс массы тела (ИМТ). Однако в систематическом обзоре с метаанализом, выполненном Р. Nowrouzi-Sohrabi и соавт. [52], отмечалось значимое снижение ИМТ в группе диацереина (ОШ -0,55; 95% ДИ от -1,03 до -0,07; $p = 0,026$).

В настоящее время OARSИ и ACR (American College of Rheumatology) не рекомендуют использовать диацереин из-за опасения развития НЯ, в первую очередь диареи. Однако

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) совместно с Комитетом по оценке рисков в сфере фармаконадзора, ЕМА (European Medicines Agency) и Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и скелетно-мышечных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), оценив эффективность и безопасность диацереина, пришли к выводу, что польза от его применения перевешивает известные риски. Таким образом, в настоящее время использование диацереина можно считать перспективным направлением лечения ОА [53].

Заключение

Все фенотипы ОА характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, обусловленной активацией компонентов врожденной иммунной системы. Достигнутый прогресс в понимании патогенеза ОА позволяет предположить, что блокада пироптоза посредством препаратов, направленных на ингибирование сборки и активации инфламмосомы NLRP3, может стать многообещающим направлением в лечении ОА. Однако в связи с малым числом проведенных клинических исследований, а также возможным ослаблением защитных механизмов организма ингибиторы инфламмосом в реальной клинической практике в настоящее время не применяются.

Препаратом первой линии терапии ОА является диацереин. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о его эффективности и безопасности при этом заболевании. Длительное противовоспалительное действие, обусловленное блокадой провоспалительных цитокинов, делает возможным использование диацереина не только при ОА, но и при широком спектре заболеваний, связанных с нарушениями углеводного и пуринового обмена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):293-311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007. Epub 2019 Dec 18.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK. OARSИ guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
3. Weng Q, Goh SL, Wu J, et al. Comparative efficacy of exercise therapy and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol for knee or hip osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2023 Aug;57(15):990-996. doi: 10.1136/bjsports-2022-105898. Epub 2023 Jan 2.
4. Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089. Epub 2022 Jun 2.
5. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). Терапия. 2023;9(1):7-22. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Clinical guidelines (project) for the diagnostics and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (general practitioners, therapists). *Terapiya*. 2023;9(1):7-22. (In Russ.)].
6. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
7. Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019 Aug;19(8):477-489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
8. Takahashi M. NLRP3 Inflammasome as a Key Driver of Vascular Disease. *Cardiovasc Res*. 2022 Jan 29;118(2):372-385. doi: 10.1093/cvr/cvab010.
9. Zeng X, Liu D, Huo X, et al. Pyroptosis in NLRP3 Inflammasome-Related Atherosclerosis. *Cell Stress*. 2022 Oct 10;6(10):79-88. doi: 10.15698/cst2022.10.272. eCollection 2022 Oct.
10. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 6;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328.
11. Мазуров ВИ, Лила АМ, Алексеева ЛИ, Баймухамедов ЧТ. Мультиморбидность при остеоартрите и плеiotропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. Современная ревматология. 2023;17(5):123-131. [Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, Baymukhamedov ChT. Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multi-

- disciplinary International Expert Council. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):123-131. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131.
12. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, et al. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov;86(6): 679-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013. Epub 2019 Jul 16.
13. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293): 1357-61. doi: 10.1038/nature08938.
14. Свиницкая ИС, Волков КЮ. Умное сложение — это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2022; 6(4):182-186.
- [Svintsitskaya IS, Volkov KYu. Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(4):182-186. (In Russ.).]
15. Legrand-Poels S, Esser N, L'homme L, et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2014 Nov 1;92(1): 131-41. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.013. Epub 2014 Aug 28.
16. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, et al. Epidemiology of posttraumatic osteoarthritis. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):491-496. doi: 10.4085/1062-6050-51.5.08. Epub 2016 May 4.
17. Jiang N, An J, Yang K, et al. NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 27;12:752546. doi: 10.3389/fendo.2021.752546. eCollection 2021.
18. Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Oct;19(10): 1228-36. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.003. Epub 2011 Jul 23.
19. Cheung HS. Role of calcium-containing crystals in osteoarthritis. *Front Biosci*. 2005 May 1;10:1336-40. doi: 10.2741/1623.
20. Abhishek A, Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):32-8. Epub 2016 Jul 22.
21. Pazar B, Ea HK, Narayan S, et al. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1 secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro. *J Immunol*. 2011 Feb 15;186(4):2495-502. doi: 10.4049/jimmunol.1001284. Epub 2011 Jan 14.
22. Barnabei I, So A, Busso N, et al. Cartilage calcification in osteoarthritis: mechanisms and clinical relevance. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jan;19(1):10-27. doi: 10.1038/s41584-022-00875-4. Epub 2022 Dec 12.
23. Zhang X, Wang Z, Zheng Y, et al. Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2023;Apr;51(4):35. doi: 10.3892/ijmm.2023.5238.
24. Perregaux DG, McNiff P, Laliberte R, et al. Identification and characterization of a novel class of interleukin-1 post-translational processing inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Oct;299(1):187-97.
25. Zhang Y, Lin Z, Chen D, et al. CY-09 attenuates the progression of osteoarthritis via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 May 14;553:119-125. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.03.055. Epub 2021 Mar 22.
26. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Apr;15(4):203-214. doi: 10.1038/nrcardio.2017.161. Epub 2017 Nov 16.
27. Guo C, Fu R, Wang S, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2018 Nov;194(2):231-243. doi: 10.1111/cei.13167. Epub 2018 Sep 16.
28. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Aug;17(8):588-606. doi: 10.1038/nrd.2018.97. Epub 2018 Jul 20.
29. Paik S, Kim J, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2021 May;18(5):1141-1160. doi: 10.1038/s41423-021-00670-3. Epub 2021 Apr 13.
30. Huang Y, Jiang H, Chen Y, et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammation driven diseases. *EMBO Mol Med*. 2018 Apr;10(4):e8689. doi: 10.15252/emmm.201708689.
31. He H, Jiang H, Chen Y, et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity. *Nat Commun*. 2018 Jun 29;9(1):2550. doi: 10.1038/s41467-018-04947-6.
32. Chen WA, Tang P, Fan S, et al. Novel Inhibitor INF 39 Promotes Osteogenesis via Blocking the NLRP3/IL 1 Axis. *Biomed Res Int*. 2022 Jul 13;2022:7250578. doi: 10.1155/2022/7250578. eCollection 2022.
33. Kokulnathan T, Wang TJ, Ahmed F. Construction of two-dimensional molybdenum carbide based electrocatalyst for real-time monitoring of parathion-ethyl. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 2021;9(9): 106537. doi: 10.1016/j.jece.2021.106537.
34. Dhani SA, Zhao Y, Zhivotovsky B. Long way to go: caspase inhibitors in clinical use. *Cell Death Dis*. 2021 Oct 15;12(10):949. doi: 10.1038/s41419-021-04240-3.
35. Matsunaga N, Tsuchimori N, Matsumoto T, et al. TAK-242 (resatorvid), a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor (TLR) 4 signaling, binds selectively to TLR4 and interferes with interactions between TLR4 and its adaptor molecules. *Mol Pharmacol*. 2011 Jan;79(1): 34-41. doi: 10.1124/mol.110.068064. Epub 2010 Sep 29.
36. Samarpita S, Kim JY, Rasool MK. Investigation of toll-like receptor (TLR) 4 inhibitor TAK-242 as a new potential anti-rheumatoid arthritis drug. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jan 23; 22(1):16. doi: 10.1186/s13075-020-2097-2.
37. Каратеев АЕ, Барышева ЮВ, Белоконов ЯВ. Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике. *Современная ревматология*. 2020; 14(4):82-90.
- [Karateev AE, Barysheva YuV, Belokon YaV, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):82-90. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-82-90.
38. Ли́ла АМ, Ткачева ОН, Яхно НН и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. *Современная ревматология*. 2021;15(3):111-116.
- [Lila AM, Tkacheva ON, Yakhno NN, et al. Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with osteoarthritis at the first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):111-116. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-111-116.
39. Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019; 11(2):48-52.
- [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;11(2):48-52. (In Russ.).]
40. Fouad AA, Abdel-Aziz AM, Hamouda AAH. Diacerein downregulates NLRP3/Caspase-1/IL-1 and IL-6/STAT3 pathways of inflammation and apoptosis in a rat model of cadmium testicular toxicity. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Jun;195(2):499-505. doi: 10.1007/s12011-019-01865-6. Epub 2019 Aug 10.
41. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Apr;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104.
42. Ibrahim YF, Alorabi M, Abdelzaher WY, et al. Diacerein ameliorates letrozole-induced

- polycystic ovarian syndrome in rats. *Biomed Pharmacother*. 2022 May;149:112870. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112870. Epub 2022 Apr 1.
43. Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Плейотропные эффекты диацереина у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2022;16(4):98–104. [Belyaeva IB, Mazurov VI. Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):98–104. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-98-104
44. Boileau C, Tat SK, Pelletier JP, et al. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R71. doi: 10.1186/ar2444. Epub 2008 Jun 25.
45. Liu J, Chen Z, Zhang Y, et al. Rhein protects pancreatic β -cells from dynamin-related protein-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis under hyperglycemia. *Diabetes*. 2013 Nov;62(11):3927–35. doi: 10.2337/db13-0251. Epub 2013 Aug 6.
46. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
47. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157–163. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(2):157–163 (In Russ.)].
48. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476–99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
49. Pelletier JP, Raynauld JP, Dorais M, et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3858–3868. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
50. Jangsiripornpakorn J, Srisuk S, Chailurkit L, et al. The glucose-lowering effect of low-dose diacerein and its responsiveness metabolic markers in uncontrolled diabetes. *BMC Res Notes*. 2022 Mar 4;15(1):91. doi: 10.1186/s13104-022-05974-9.
51. Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2017 Oct;40(10):1356–1363. doi: 10.2337/dc17-0374. Epub 2017 Aug 17.
52. Nowrouzi-Sohrabi P, Tabrizi R, Jalali M, et al. Effects of diacerein intake on cardiometabolic profiles in type 2 diabetics: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr Med Chem*. 2021;28(4):840–852. doi: 10.2174/0929867327666200728134755.
53. Cai G, Jones G, Cicuttini FM, et al. Study protocol for a randomised controlled trial of diacerein versus placebo to treat knee osteoarthritis with effusion-synovitis (DICKENS). *Trials*. 2022 Sep 11;23(1):768. doi: 10.1186/s13063-022-06715-w.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2025/17.03.2025/20.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ТРБ «Кемедика Интерншл С.А.». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored Trbchemedica. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Свиницкая И.С. <https://orcid.org/0000-0002-1317-8276>

Аганов Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-5082-9332>.

Раймуев К.В. <https://orcid.org/0000-0002-0559-2899>

Мерлушкина А.С. <https://orcid.org/0009-0007-3893-7383>

Топорков М.М. <https://orcid.org/0000-0002-7417-7509>

Жигулина А.И. <https://orcid.org/0000-0002-7850-1783>