

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Modern Rheumatology Journal

# СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен  
в реферативную  
базу **SCOPUS**

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**А.М. Лиля**, 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 ФGAOY BO «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

2024;18(6)

**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. Торопцова**, 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. Шостаков**, 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. Гропна**, 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. 2024;18(6):1–130**

Подписано в печать 12.12.2024  
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**  
a b s t r a c t  
d a t a b a s e

## 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. Zborovskiy 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**

2024;18(6)

**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. Voino-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 Floreence, 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

## ЛЕКЦИЯ

*Белов Б.С., Муравьева Н.В.*

Цитомегаловирусная инфекция и иммуновоспалительные ревматические заболевания: что известно сегодня .....	7
--	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Кортаева Т.В., Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Василенко Е.А., Ильевский И.-Д.Ю., Иванова Л.В., Акулинушкина Е.Ю., Шестерня П.А., Матвейчук О.В., Грабовецкая Ю.Ю., Баракат А.А., Королев М.А., Зюнова Е.В., Георгинова О.А., Колотилина И.В., Марусенко И.М., Виноградова И.Б., Несмеянова О.Б., Григориади Н.Е., Петров А.В., Кречикова Д.Г., Кропотина Т.В., Якупова С.П., Мазуров В.И.*

Результаты неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования диагностики и тактики ведения пациентов с аксиальным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации (NiSaXPA) .....	14
---	----

*Eugen Feist, Roy M. Fleischmann, Saeed Fatenejad, Дарья Буханова, Сергей Гришин, София Кузькина, Michael Luggen, Евгений Насонов, Михаил Самсонов, Josef S. Smolen*

Комбинация олокизумаба с метотрексатом: безопасность и эффективность за 106 недель терапии .....	21
--	----

*Акатова Е.В., Бахарева Ю.С., Бугрова О.В., Виноградова И.Б., Герасимова Е.В., Древина Ю.Э., Ершова О.Б., Зюнова Е.В., Иванова Ю.И., Иливанова Е.П., Костик М.М., Кречикова Д.Г., Кусевич Д.А., Маслянский А.Л., Мешков А.Д., Мосесова Н.С., Нагорнова К.А., Носович Д.В., Полякова С.А., Попова Т.А., Смолярчук Е.А., Сороцкая В.Н., Шварц Ю.Г., Шилова Л.Н., Шостак М.С., Юнонин И.Ю., Ахтямова-Гивировская Н.Е., Хамитов Р.А., Маркова О.А., Загоруйко Е.И., Зуев Е.В.*

Сравнительное изучение клинической эффективности первого отечественного биоаналога тоцилизумаба по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы .....	36
--	----

*Грабовецкая Ю.Ю., Смирнов А.В., Черкасова М.В., Руднева А.А., Лиля А.М.*

Результаты трехлетнего наблюдения за динамикой течения перентгенологического аксиального спондилоартрита .....	46
--	----

*Гусева И.А., Чанышев М.Д., Торгашина А.В., Власенко Н.В., Хван Ю.И., Самаркина Е.Ю., Шабатина М.В., Хафизов К.Ф.*

Ассоциация аллелей генов <i>HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1</i> с синдромом Шегрена и продукцией аутоантител к Ro/SSA и La/SSB .....	53
--	----

*Нурбаева К.С., Черкасова М.В., Голова Р.Г., Лиля А.М., Решетняк Т.М.*

Сывороточный кальпротектин при болезни Бехчета .....	61
--	----

*Петров А.В., Притуло О.А., Петров А.А.*

Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориатическим артритом под влиянием ингибитора интерлейкина 17А нетакимаба .....	67
--	----

*Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Конева О.А., Гарзанова Л.А., Овсянникова О.Б., Шаяхметова Р.У.*

Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с системной склеродермией .....	73
--	----

*Розов А.В., Бялик Е.И., Лиля А.М.*

Возможности транспозиции сухожилий разгибателей запястья в лечении ревматоидной кисти .....	79
---	----

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Мнихович М.В., Солдатова А.А., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Лозина М.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Бакланов П.П., Каминер Д.Д.*

Сочетание субтотального пневмофиброза и постковидных легочных осложнений в рамках прогрессирования системной склеродермии (клиническое наблюдение) .....	85
--	----

## ОБЗОРЫ

*Воркель Е.Н., Решетняк Т.М., Лиля А.М.*

Роль нейтрофилов при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами .....	90
---	----

*Чичасова Н.В., Лиля А.М.*

Биоаналоги в лечении ревматоидного артрита: современное состояние проблемы .....	98
--	----

*Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Каратеев А.Е., Лиля А.М., Нестеренко В.А., Бялик А.А., Капитонов Д.В., Горелова А.И.*

Современные возможности инструментальной диагностики ранних стадий аваскулярного остеонекроза .....	107
---	-----

## КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

*Лиля А.М., Загородний Н.В., Алексеева Л.И., Афанасьев В.В., Бутранова О.И., Гурьева И.В., Искра Д.А., Каратеев А.Е., Минасов Т.Б., Рачин А.П., Таскина Е.А.*

Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрите и неспецифической боли в спине: основные положения по эффективному и безопасному применению (междисциплинарный консенсус) .....	114
---	-----

## ИНФОРМАЦИЯ

*Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Каишевара Н.Г., Стребкова Е.А., Шарпова Е.П., Савушкина Н.М., Короткова Т.А., Хальметова А.Р.*

Оценка влияния комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной нативным (неденатурированным) коллагеном II типа, экстрактом имбиря, витаминами группы В и аскорбиновой кислотой на клинические проявления ОА при различных фенотипах заболевания (предварительные результаты) .....	124
--	-----

Симпозиум «Трио для сохранения здоровья суставов»(при поддержке компании ООО «Хеель РУС») .....	128
---	-----

# C O N T E N T S

## LECTURE

*Belov B.S., Muravyova N.V.*

Cytomegalovirus infection and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: what is known today .....	7
--	---

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Korotaeva T.V., Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Vasilenko E.A., Ilyevsky I.-D.Yu., Ivanova L.V., Akulinushkina E.Yu., Shesternya P.A., Matveychuk O.V., Grabovetskaya Yu.Yu., Barakat A.A., Korolev M.A., Zonova E.V., Georginova O.A., Kolotilina I.V., Marusenko I.M., Vinogradova I.B., Nesmeyanova O.B., Grigoriadi N.E., Petrov A.V., Krechikova D.G., Kropotina T.V., Yakupova S.P., Mazurov V.I.*

Results of a non-interventional multicenter observational study on the diagnosis and treatment of patients with axial psoriatic arthritis in rea-world clinical practice in the Russian Federation (NiSaXPA) .....	14
--	----

*Eugen Feist, Roy M. Fleischmann, Saeed Fatenejad, Daria Bukhanova, Sergey Grishin, Sofia Kuzkina, Michael Luggen, Evgeniy Nasonov, Mikhail Samsonov, Josef S. Smolen*

Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment .....	21
---	----

*Akatova E.V., Bakhareva Yu.S., Bugrova O.V., Vinogradova I.B., Gerasimova E.V., Drevina Yu.E., Ershova O.B., Zonova E.V., Ivanova Yu.I., Ilivanova E.P., Kostik M.M., Krechikova D.G., Kusevich D.A., Maslyansky A.L., Meshkov A.D., Mosesova N.S., Nagornova K.A., Nosovich D.V., Polyakova S.A., Popova T.A., Smolyarchuk E.A., Sorotskaya V.N., Shvarts Yu.G., Shilova L.N., Shostak M.S., Yunonin I.Yu., Akhtyamova-Givirovskaya N.E., Khamitov R.A., Markova O.A., Zagoruiko E.I., Zuev E.V.*

Comparative study of the clinical efficacy of the first domestic bioanalogue of tocilizumab based on the results of a randomized clinical trial of phase III .....	36
--	----

*Grabovetskaya Yu.Yu., Smirnov A.V., Cherkasova M.V., Rudneva A.A., Lila A.M.*

Results of a three-year observation of the course of non-radiological axial spondyloarthritis .....	46
---	----

*Guseva I.A., Chanyshv M.D., Torgashina A.V., Vlasenko N.V., Khvan Yu.I., Samarkina E.Yu., Shabatina M.V., Khafizov K.F.*

Association between the HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DRB1 gene alleles and Sjögren's syndrome with anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies production .....	53
---	----

*Nurbaeva K.S., Cherkasova M.V., Goloeva R.G., Lila A.M., Reshetnyak T.M.*

Serum calprotectin in Behcet's disease .....	61
--	----

*Petrov A.V., Pritulo O.A., Petrov A.A.*

Dynamics of laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis under the influence of the interleukin-17A inhibitor netakimab .....	67
---	----

*Starovoytova M.N., Desinova O.V., Ananieva L.P., Koneva O.A., Garzanova L.A., Ovsyannikova O.B., Shayakhmetova R.U.*

Characteristics of the new coronavirus infection (COVID-19) in patients with systemic sclerosis .....	73
---	----

*Rozov A.V., Byalik E.I., Lila A.M.*

Possibilities of transposition of the extensores carpi tendons in the treatment of the rheumatoid hand .....	79
--	----

## CLINICAL OBSERVATIONS

*Mnikhovich M.V., Soldatova A.A., Shiripenko I.A., Sidorova O.A., Lozina M.V., Snegur S.V., Pavlova Yu.G., Baklanov P.P., Kaminer D.D.*

Combination of subtotal pneumofibrosis and post-COVID pulmonary complications in the context of the progression of systemic sclerosis (clinical observation) .....	85
--	----

## REVIEWS

*Vorkel E.N., Reshetnyak T.M., Lila A.M.*

The role of neutrophils in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies .....	90
---	----

*Chichasova N.V., Lila A.M.*

Bioanalogs in the treatment of rheumatoid arthritis: current status of the problem .....	98
--	----

*Bialik V.E., Makarov M.A., Bialik E.I., Makarov S.A., Karateev A.E., Lila A.M., Nesterenko V.A., Bialik A.A., Kapitonov D.V., Gorelova A.I.*

Modern possibilities of instrumental diagnostics of early stages of avascular osteonecrosis .....	107
---	-----

## EXPERT CONSENSUS

*Lila A.M., Zagorodniy N.V., Alekseeva L.I., Afanasyev V.V., Butranova O.I., Guryeva I.V., Iskra D.A., Karateyev A.E., Minasov T.B., Rachin A.P., Taskina E.A.*

Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and non-specific back pain: basic provisions for effective and safe use (Interdisciplinary consensus) .....	114
--	-----

## INFORMATION

*Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Strebkova E.A., Sharapova E.P., Savushkina N.M., Korotkova T.A., Halmetova A.R.*

Evaluation of the combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with native (non-denatured) type II collagen, ginger extract, B vitamins and ascorbic acid effect on the clinical manifestations of OA in patients with various phenotypes of the disease (preliminary results) .....	124
---	-----

Symposium "Trio for the preservation of joint health" (with the support of "Heel RUS" LLC) .....	128
--	-----

# Цитомегаловирусная инфекция и иммуновоспалительные ревматические заболевания: что известно сегодня

**Белов Б.С., Муравьева Н.В.**

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

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенная вирусная антропонозная инфекция, характеризующаяся многообразными клиническими и лабораторными признаками. Появляется все больше данных о связи цитомегаловируса с развитием иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Наличие иммунопатологических нарушений, вызванных как самим заболеванием, так и применением препаратов с иммуносупрессивным действием, обуславливает достаточно высокую распространенность коморбидной активной ЦМВИ у больных с ИВРЗ. Общность клинической картины ЦМВИ и отдельных ИВРЗ нередко создает проблемы при диагностике и разграничении этих заболеваний. Отсутствие рекомендаций по рациональному применению противовирусных препаратов с лечебной и профилактической целью при ИВРЗ диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция; иммуновоспалительные ревматические заболевания; молекулярная мимикрия; активация в присутствии свидетеля; коморбидность; лечение; профилактика.

**Контакты:** Борис Сергеевич Белов; [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

**Для ссылки:** Белов БС, Муравьева НВ. Цитомегаловирусная инфекция и иммуновоспалительные ревматические заболевания: что известно сегодня. Современная ревматология. 2024;18(6):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-7-13

## *Cytomegalovirus infection and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: what is known today*

**Belov B.S., Muravyova N.V.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Cytomegalovirus (CMV) infection is a common viral anthroponotic infection characterized by a variety of clinical and laboratory symptoms. There is a growing body of data on the association between CMV and the development of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRD). The presence of immunopathological disorders caused both by the disease itself and using drugs with immunosuppressive effect determines the relatively high prevalence of comorbid active CMV in patients with IIRD. The commonality of the clinical picture of CMV infection and individual IIRDs often leads to problems in the diagnosis and differentiation between these diseases. The lack of recommendations for the rational use of antiviral drugs for therapeutic and prophylactic purposes in IIRD calls for further research.

**Keywords:** cytomegalovirus infection; immune-inflammatory rheumatic diseases; molecular mimicry; bystander activation; comorbidity; treatment; prevention.

**Contact:** Boris Sergeevich Belov; [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

**For reference:** Belov BS, Muravyova NV. Cytomegalovirus infection and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: what is known today. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-7-13

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), или цитомегаловирусная болезнь (ЦМВБ), представляет собой широко распространенную вирусную антропонозную инфекцию, характеризующуюся многообразными проявлениями — от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС). Возбудитель ЦМВБ — *Cytomegalovirus hominis* — относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*. Особенности цитомегаловируса (ЦМВ) являются крупный геном, содержащий дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), возможность репликации без повреждения клетки,

малая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, существенное подавление клеточного иммунитета. Репликация вируса включает экспрессию трех классов генов: сверхранних, ранних и поздних, кодирующих соответственно сверхранние, ранние и поздние антигены. Сверхранние белки — pp72 и IE2 — главные регуляторы экспрессии вирусных генов. Ранние белки — UL97 фосфокиназа и UL54 ДНК-полимераза — способствуют репликации вирусного генома, а поздние протеины, такие как pp65 и гликопротеин В, являются структурными белками и обнаруживаются в капсиде, матриксе и оболочке вируса [1].

Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Возможны периоды локальной активизации ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта. В случае иммунологических нарушений и наследственной предрасположенности к данной патологии происходят возобновление репликации вируса, виремия, диссеминация возбудителя, развитие клинически выраженного заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяют выраженность иммуносупрессии, прежде всего уровень снижения количества CD4-лимфоцитов в крови.

Способность ЦМВ использовать несколько своих генов для управления врожденной и адаптивной иммунной системой инфицированного субъекта, широкий тропизм, свойство сохраняться в макроорганизме-хозяине во время латентных фаз и реактивации, а также его глобальное распространение позволяют, по мнению ряда авторов, рассматривать данный вирус как потенциальный этиологический агент ряда заболеваний. Появляется все больше данных о связи ЦМВ с развитием иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), включая системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), ревматоидный артрит (РА) и др., а также неврологических, кишечных и метаболических расстройств (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа и др.).

Несмотря на большой объем проведенных исследований, пока нет окончательного ответа на вопрос, является ли ЦМВ инициатором аутоиммунной патологии или сопутствующим фактором, который может усугубить ее течение.

#### ЦМВ как триггер аутоиммунных реакций

Показано, что ЦМВ может запускать или поддерживать аутоиммунные реакции посредством механизмов молекулярной мимикрии и активации в присутствии свидетеля (bystander activation). За более чем 35-летнюю историю существования концепция молекулярной мимикрии подвергалась существенным изменениям под влиянием современных компьютерных технологий. Молекулярной основой этого механизма является наличие в составе вируса антигенных детерминант (эпитопов), гомологичных эпитопам тканей человека. Проникновение вируса в макроорганизм приводит к появлению CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и синтезу антител, перекрестно реагирующих с аутоантигенами человека и, как следствие, вызывающих деструкцию ткани-мишени аутоиммунного процесса. В частности, у больных ССД выявлена экспрессия различных аутоантител, способных распознавать как клеточные белки, так и их гомологичные ЦМВ-аналоги, например антител к топоизомеразе I pUL70 [2], а также антител, индуцирующих апоптоз эндотелиальных клеток посредством специфического взаимодействия с комплексом интегрин клеточной поверхности — белок NAG2 (neuroblastoma amplified gene) [3]. У пациентов с СКВ также могут определяться высокие уровни антител к ЦМВ-антигенам pp65 и pp15 [4, 5]. При изучении роли ЦМВ-pp65 в развитии аутоиммунных реакций было установлено, что введение пептидов, полученных из С-концевого отдела этого вирусного белка, мышам BALB/c привело к значимому нарастанию титров антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и развитию морфологиче-

ских признаков гломерулита [6]. У пациентов с СКВ выявляются высокие уровни IgG-антител к UL44 — облигатному ядерному резидентному неструктурному вирусному белку, жизненно важному для репликации ДНК ЦМВ [7].

Кроме того, ЦМВ может вызывать пролиферацию В-клеток и способствовать выработке аутоантител путем взаимодействия с Toll-подобными рецепторами (TLR) 7/9 в плазмоцитоподобных дендритных клетках [8]. Перекрестное взаимодействие между сигнальным фактором активации В-клеток и TLR9 способствует секреции IgG и выживанию В-клеток после заражения ЦМВ [9].

Механизм активации в присутствии свидетеля определяется как стимуляция аутореактивных Т-клеток собственными антигенами, представленными антигенпрезентирующими клетками. Присутствие терминально дифференцированных CD4+ CD28-Т-клеток типично для лиц, инфицированных ЦМВ, включая пациентов с ИВРЗ, в частности с РА [9]. Было обнаружено, что реактивация и репликация ЦМВ в воспаленных тканях индуцирует Т-клеточную дифференцировку патогенной и нерегулируемой субпопуляции CD4+ CD28 при аутоиммунных состояниях, хотя эти клетки, по-видимому, не проявляют прямого аутоагрессивного поведения [10]. Авторы также предполагают, что инфицированные синовиальные фибробласты при РА могут прямо или косвенно (посредством высвобождения неинфекционных экзосом) презентировать антигены ЦМВ Т-клеткам, индуцируя тем самым их терминальную дифференцировку. Эта гипотеза была недавно подтверждена в экспериментальном исследовании, показавшем, что при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-АВ), размножение CD28-Т-клеток уменьшалось под влиянием противовирусной терапии, способной подавлять субклиническую реактивацию ЦМВ. Это указывает на то, что экспансия этого клона была ЦМВ-зависимой. В то же время C.S. Wu и соавт. [11] показали, что экспансия CD4+ CD28-клеток у пациентов с СКВ отрицательно связана с активностью заболевания и полифункциональный CD8+ Т-клеточный ответ на ЦМВ-pp65 не нарушен. Более того, у пациентов с серопозитивным по ЦМВ рассеянным склерозом наблюдались не только измененные фенотип и функция В-клеток, но и модуляция ответа интерферона (ИФН)  $\beta$  и сниженный профиль провоспалительных цитокинов В-клеток, что указывает на предполагаемую защитную роль ЦМВ [12].

#### ЦМВИ как коморбидная инфекция при ИВРЗ

Наличие иммунопатологических расстройств, связанных и с самим заболеванием, и с применением препаратов с иммуносупрессивным действием, обуславливает достаточно высокую распространенность активной ЦМВИ (как и других коморбидных инфекций) у больных с ИВРЗ. Так, по данным когортного исследования с использованием Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня, частота развития активной ЦМВИ у больных с ИВРЗ значимо превышала таковую в контрольной группе (0,1 и 0,01% соответственно;  $p < 0,0001$ ). Заболеваемость ЦМВИ у больных с ИВРЗ в целом составила 25,37 на 100 тыс. пациенто-лет, при дерматомиозите/полимиозите (ДМ/ПМ) — 70,85, при СКВ — 58,66, при ССД — 27,68, при болезни Шегрена — 15,03, при РА — 7,27. Согласно многофакторной регрес-

сионной модели Кокса, риск заболеваемости ЦМВИ возрастал у больных СКВ (отношение рисков, ОР 2,47; 95% доверительный интервал, ДИ 1,40–4,36) и ДМ/ПМ (ОР 3,29; 95% ДИ 1,49–7,26), а также при наличии таких сопутствующих факторов, как терминальная стадия почечной недостаточности (ОР 1,56; 95% ДИ 1,03–2,38), интерстициальное заболевание легких (ОР 2,01; 95% ДИ 1,28–3,22), застойная сердечная недостаточность (ОР 1,57; 95% ДИ 1,05–2,35) и трансплантация в анамнезе (ОР 7,09; 95% ДИ 3,76–13,36). Риск развития клинически значимой ЦМВИ повышался при лечении азатиоприном (ОР 2,81; 95% ДИ 1,97–4,01), циклоспорином (ОР 1,95; 95% ДИ 1,21–3,214), циклофосфамидом (ОР 1,75; 95% ДИ 1,18–2,60), микофенолата мофетиллом – ММФ (ОР 8,58; 95% ДИ 5,27–13,98), глюкокортикоидами (ГК), применяемыми внутривенно (ОР 21,56; 95% ДИ 14,95–31,08) и перорально в суточных дозах >7,5 мг в пересчете на преднизолон (ОР 1,94; 95% ДИ 1,34–2,80). При этом метотрексат, ритуксимаб и ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) не оказывали существенного влияния на частоту ЦМВИ [13]. Суточная доза преднизолона  $\geq 0,45$  мг/кг также значимо повышала риск развития ЦМВ-антигенемии у больных с ИВРЗ (отношение шансов, ОШ 16,25; 95% ДИ 5,36–49,3) [14].

По данным японских авторов, у больных с ИВРЗ, наблюдавшихся в течение 5,5 года в одном из медицинских центров, ЦМВИ диагностирована на основании рр65-антигенемии в 54% случаев. В этой группе доля больных АНЦА-АВ составила 20%, ДМ/ПМ – 16%, СКВ – 15%, РА – 14%. В качестве факторов риска ЦМВИ указывались возраст старше 60 лет (ОР 1,87; 95% ДИ 1,04–3,36), число лимфоцитов в периферической крови <1000/мкл (ОР 3,34; 95% ДИ 1,88–6,05) и пульс-терапия ГК (ОР 2,6; 95% ДИ 1,27–5,55) [15]. В ретроспективном исследовании S. Kaneshita и соавт. [16], выполненном в университетской клинике Киото, положительные результаты теста на рр65-антигенемии имелись у 80 больных с ИВРЗ. Из них СКВ страдали 31,2%, ПМ/ДМ – 22,5%, АНЦА-АВ – 16,2%, болезнью Стилла взрослых (БСВ) – 11,2%, РА – 5%, прочими ИВРЗ – 12%. Факторами риска ЦМВИ были кандидоз полости рта (ОР 9,99; 95% ДИ 2,02–49,50), концентрация сывороточного альбумина  $\leq 30$  г/л (ОР 11,4; 95% ДИ 1,94–67,40) и количество рр65-положительных лейкоцитов >5,6/105 (ОР 6,80; 95% ДИ 1,09–3,54). По данным многофакторного анализа, выполненного T. Shimada и соавт. [17], при ИВРЗ значимые ассоциации с реактивацией ЦМВ были выявлены у пациентов более старшего возраста (71,2 и 64,4 года;  $p=0,0022$ ) с гипоальбуминемией (2,9 и 3,4 г/дл;  $p=0,0104$ ) и более высоким уровнем креатинина (1,2 и 0,9 мг/дл;  $p=0,0026$ ), применявших циклоспорин (8,2 и 3,6%;  $p=0,0101$ ) и преднизолон в больших максимальных (552,4 и 243,3 мг;  $p<0,0001$ ) и кумулятивных (2785,9 и 1330,5 мг;  $p<0,0001$ ) дозах.

Итальянскими авторами показано, что острая ЦМВИ развивалась у 15% госпитализированных больных активной СКВ и протекала с тяжелыми и потенциально фатальными последствиями, особенно в случае выраженного иммунодефицита. Возникновение ЦМВИ значимо коррелировало с выраженной лимфопенией ( $p=0,01$ ) и гипогаммаглобулинемией ( $p=0,03$ ), в то время как наблюдалась лишь тенденция к ассоциации с низким уровнем IgG ( $p=0,05$ ). Средняя суточная доза ГК оказалась выше у пациентов с ЦМВИ по сравнению с лицами без этой инфекции (58,36 и 17,73 мг).

Среди иммуносупрессантов (ИС) лечение ММФ значимо коррелировало с ЦМВИ ( $p=0,01$ ). Не выявлено корреляции ЦМВИ с активностью СКВ или с наличием текущего поражения почек [18]. В систематическом обзоре H.M.C. Choo и соавт. [19] в качестве факторов риска развития и тяжести течения ЦМВИ у больных СКВ отмечены высокая вирусная нагрузка, продолжительность фонового заболевания, высокие дозы ГК и лечение ИС ( $p<0,05$  во всех случаях).

J. Jia и соавт. [20] продемонстрировали значимое нарастание уровней IgM- и IgG-антител к ЦМВ (анти-ЦМВ) у пациентов с БСВ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы ( $p<0,0001$  в обоих случаях). Кроме того, уровни IgM-анти-ЦМВ и число копий ДНК ЦМВ (вирусная нагрузка) были значимо повышены у пациентов с лихорадкой, болью в горле, артралгиями и сыпью ( $p<0,05$  во всех случаях). Выявлены значимые корреляции вирусной нагрузки с числом лейкоцитов, СОЭ, содержанием СРБ и ФНО $\alpha$  ( $p<0,05$  во всех случаях). По мнению авторов, ЦМВИ может играть роль как в иницировании БСВ, так и в поддержании активного воспалительного процесса.

Частота венозных тромбозов (ВТЭ) у больных АНЦА-АВ варьируется от 9,8 до 18% [21–23]. В британской когорте из 259 пациентов с АНЦА-АВ этот показатель составил 12%, или 1,4 на 100 человеко-лет. По данным многофакторного анализа, независимыми предикторами ВТЭ были серопозитивность по ЦМВ (ОР 2,96; 95% ДИ 1,09–8,01;  $p=0,033$ ) и активность воспалительного процесса, определяемая по уровню СРБ (ОР 1,005; 95% ДИ 1,002–1,008;  $p=0,001$ ) [24]. Предполагается несколько механизмов ВТЭ, связанных с реактивацией ЦМВ. Во-первых, прямое инфицирование эндотелиальных клеток сосудов увеличивает высвобождение фактора Виллебранда и экспрессию тромботического тканевого фактора. Во-вторых, сам вирус обладает протромботическими свойствами, генерируя на своей поверхности прокоагулянтные фосфолипиды и тканевой фактор, что ведет к формированию антифосфолипидных антител при ответе макроорганизма на инфекцию [25]. В-третьих, учитывая, что эндотелиальные клетки играют центральную роль в процессе коагуляции, повреждение сосудов АНЦА-активированными лейкоцитами, а также реактивированным ЦМВ может еще больше усугубить склонность к тромбообразованию [26]. Показано, что бессимптомная реактивация ЦМВ наблюдается у пациентов с АНЦА-АВ в стадии ремиссии и может быть купирована с помощью противовирусного лечения. Также продемонстрировано, что бессимптомная реактивация ЦМВ связана с увеличением эндотелиального цитотоксического подмножества Т-клеток, известного как CD4+ CD28-нулевые Т-клетки, которые присутствуют исключительно у серопозитивных по ЦМВ пациентов. Возможно, повреждение эндотелия, вызванное CD4+ CD28-нулевыми Т-клетками, является одним из факторов, повышающих прокоагулянтную склонность, и связано с ЦМВИ [24]. Также показано, что процент CD4+ CD28-нулевых Т-клеток в периферической крови является суррогатным маркером интенсивности и частоты субклинической реактивации ЦМВ [27]. Доля CD4+ CD28-нулевых Т-клеток увеличивается в течение первого года у пациентов с АНЦА-АВ. Ожидается, что вирусная реактивация будет значительно выше во время острой фазы заболевания, когда имеется выраженное воспаление и проводится интенсивная иммуносупрессивная

## Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Клинико-лабораторная характеристика больных СКВ и ЦМВИ (по [31] в модификации)  
Clinical and laboratory characteristics of patients with SLE and CMV (adapted from [31])

СКВ	ЦМВИ
Температура тела 37–40 °С длительно	Повышение температуры или эпизодическая лихорадка
«Люпоидный» гепатит, гепато-, спленомегалия, повышение уровня трансаминаз	Гепатит, гепато-, спленомегалия, повышение уровня трансаминаз
Лимфаденопатия	Лимфаденопатия
Миалгии, миозит	Миалгии
Дисфагия и дилатация пищевода, ослабление перистальтики, язвы слизистой оболочки органов ЖКТ	Поражение ЖКТ, язвы органов пищеварения, панкреатит
Фотосенсибилизация	Двусторонний хориоретинит, тонзиллит
Плеврит, пневмонит	Пневмония (двусторонняя с симметричным поражением легких)
Перикардит, эндокардит, миокардит	Миокардит
Психозы, судороги, краниальная и периферическая невропатия, головная боль и др.	Менингоэнцефалит
«Бабочка», полициклические высыпания, хейлит, энантема, сетчатое ливедо, капиллярит, алопеция	Мигрирующая эритематозная сыпь
Слабость, вялость	Слабость, вялость
Артралгии	Артралгии
Мочевой синдром, признаки нефрита	Мочевой синдром
Анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, АНФ, анти-дсДНК, АНФ-Нер2	Лимфоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, АНФ, анти-дсДНК (в умеренных титрах)
Эффективна терапия ГК и ИС	Неэффективна терапия ГК и ИС

**Примечание.** ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АНФ – антинуклеарный фактор.

терапия [28]. В настоящее время проходит наблюдательное исследование, в котором оцениваются частота и выраженность бессимптомной реактивации ЦМВ у пациентов с впервые установленным диагнозом или рецидивом АНЦА-АВ и ее влияние на клинические исходы [29]. В этом исследовании вирусная нагрузка ЦМВ регулярно измеряется во время активной стадии заболевания и сопоставляется с клинико-лабораторными данными (эпизоды ВТЭ и плазменные маркеры прокоагулянтной активности, в частности, экспрессия тканевого фактора).

По данным Y. Takizawa и соавт. [30], изучавших течение ЦМВИ у больных ИВРЗ, наиболее распространенным признаком в дебюте инфекции была лихорадка (60%), за ней следовали респираторные (10,6%) и желудочно-кишечные (9,9%) симптомы. На модели логистической регрессии в качестве факторов риска летального исхода были определены следующие параметры: наличие клинических симптомов ЦМВИ (ОШ 6,95; 95% ДИ 1,62–28,9) или других инфекционных осложнений (ОШ 11,4; 95% ДИ 1,94–67,40), а также лимфопения (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,14–0,74).

Немаловажным фактом является общность клинической картины ЦМВИ и отдельных ИВРЗ, в частности СКВ, что нередко создает проблемы при диагностике и разграничении этих заболеваний. Для уточнения роли вирусной инфекции в клинической картине СКВ отечественными авторами про-

веден корреляционный анализ, показавший прямую связь высоких титров антител к ЦМВ и вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) с такими симптомами, как капиллярит ( $p=0,03$ ,  $r=0,69$ ), ливедо ( $p=0,001$ ,  $r=0,84$ ), лихорадка ( $p=0,0001$ ,  $r=0,74$ ), полиартралгии ( $p=0,001$ ,  $r=0,74$ ), лимфаденопатия ( $p=0,0001$ ,  $r=0,78$ ), кожная сыпь ( $p=0,04$ ,  $r=0,84$ ), кардит ( $p=0,009$ ,  $r=0,62$ ), гепатомегалия ( $p=0,04$ ,  $r=0,62$ ), поражение ЦНС, в том числе выраженная головная боль, судороги, нарушение зрения ( $p=0,05$ ,  $r=0,68$ ). Однако при сходстве клинических проявлений ЦМВИ и ВЭБ-инфекция имели некоторую органоспецифичность. Так, поражение ЦНС, суставов (полиартралгии) и печени чаще встречалось у пациентов с ЦМВИ, а лимфаденопатия и геморрагическая сыпь – у больных с ВЭБ-инфекцией [31].

В таблице представлены основные сходства и различия клинико-лабораторной картины у больных СКВ и ЦМВИ.

Y. Chen и соавт. [32] изучали спектр цитокиновых иммунных реакций, развивающихся в ответ на ЦМВ-антигенную стимуляцию с помощью набора QuantiFERON-CMV, в образцах цельной крови у 60 больных с ИВРЗ с латентной и активной ЦМВИ. Последнюю подразделяли на субклиническую ЦМВИ и активную ЦМВБ. Сочетание показателей ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$  и выраженной лимфопении позволяло в наилучшей степени дифференцировать пациентов с латентной и активной ЦМВИ (площадь под кривой – Area Under Curve, AUC=0,854), а также с ЦМВБ (AUC=0,935).

В исследование Н. Mingli и С.У. Tsai [33] было включено 56 пациентов с диагнозом СКВ + ЦМВИ, у 71,43% из них диагностирован ЦМВ-пневмонит, в 57% случаев наблюдался летальный исход. В группе умерших пациентов значимо чаще встречались более высокий счет по шкале SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K; ОР 1,15; 95% ДИ 1,04–1,29;  $p=0,009$ ), недавно проведенная пульс-терапия (ОР 4,57; 95% ДИ 1,31–15,90;  $p=0,013$ ) и плазмаферез во время госпитализации (ОР 6,91; 95% ДИ 1,64–29,12;  $p=0,005$ ). В этой же группе отмечалась более высокая частота панцитопении (ОР 9,67; 95% ДИ 2,31–40,51;  $p=0,001$ ), ЦМВ-положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови и бронхоальвеолярного лаважжа – БАЛ (БАЛ, кровь: ОР 15,0; 95% ДИ 3,93–57,22;  $p<0,001$ ; БАЛ: ОР 6,18; 95% ДИ 1,15–33,15;  $p=0,021$ ) и наличия сопутствующих инфекций (бактериемия: ОР 4,83; 95% ДИ 1,12–20,82;  $p=0,026$ ; грибковые инфекции: ОР 11,42; 95% ДИ 2,72–47,95,  $p<0,001$ ). Септический шок ( $n=10$ , 41,2%) являлся наиболее частой причиной внутрибольничной смертности при СКВ + ЦМВИ. Легочное кровотечение и острый респираторный дистресс-синдром были причинами госпитальных летальных исходов при ЦМВИ-пневмоните.

Китайские авторы провели ретроспективное исследование, включавшее 146 детей и подростков с СКВ, у 109 из которых СКВ сочеталась с ЦМВИ. В группе больных СКВ + ЦМВИ лихорадка и поражение опорно-двигательного аппарата наблюдались значимо чаще, чем при отсутствии инфекции (47 и 7% соответственно;  $p=0,008$ ). При многофакторном анализе были выявлены следующие факторы риска инфицирования ЦМВ: скелетно-мышечные симптомы (ОШ 3,18; 95% ДИ 1,12–10,24), наличие анти-дсДНК (ОШ 3,36; 95% ДИ 1,22–9,22), гипокомплементемия (ОШ 5,76; 95% ДИ 1,06–16,36), активность болезни, определяемая по SLEDAI 2K (ОШ 1,03; 95% ДИ 1,01–1,18) [34].

#### Лечение и профилактика ЦМВИ

Для лечения ЦМВИ у иммунокомпрометированных больных разработаны соответствующие рекомендации – для пациентов с ВИЧ-инфекцией и реципиентов трансплантатов солидных органов. В то же время в рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению СКВ и АНЦА-АВ какие-либо данные, касающиеся скрининга и тактики ведения пациентов с сопутствующей ЦМВИ, отсутствуют. Однако, по мнению итальянских авторов, пациентам с СКВ, у которых наблюдаются лихорадка, диарея, респираторные симптомы (по отдельности или в сочетании), а также лейкопения, повышение уровня трансаминаз, гипонатриемия, особенно на фоне недавно проведенного иммуносупрессивного лечения, рекомендуется скрининг на ЦМВИ-вирусную нагрузку с помощью ПЦР или определение антигенами pp65 даже при отсутствии положительного результата исследований на анти-ЦМВ [35].

В соответствии с рекомендациями Минздрава России противовирусная терапия с использованием ганцикловира или валганцикловира является методом выбора у всех пациентов, инфицированных ЦМВ, с первичным эпизодом заболевания или рецидивом, независимо от локализации и степени тяжести заболевания. При активной ЦМВ-инфекции ганцикловир назначают внутривенно из расчета 5 мг/кг на 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы в течение 1 ч 2 раза в сутки, продолжитель-

ность индукционного курса составляет 14–21 день. В дальнейшем проводят поддерживающий курс – 6 мг/кг 5 раз в неделю или 5 мг/кг ежедневно. Длительность лечения определяется индивидуально. При ЦМВ-ретините назначают валганцикловир по 900 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 21 дня; поддерживающая терапия – по 900 мг 1 раз в сутки до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови [1].

В работе С.С. Lim и соавт. [36], включавшей 119 больных с люпус-нефритом (ЛН), поражением почек при васкулитах и IgA-нефопатией, профилактику ганцикловиrom или валганцикловиrom рекомендовали ЦМВИ-серопозитивным пациентам при наличии  $\geq 3$  признаков из следующих: нарушение функции почек со скоростью клубочковой фильтрации  $< 15$  мл/мин или необходимость гемодиализа и/или применения метилпреднизолона, циклофосамида, ММФ, ритуксимаба либо терапевтического плазмообмена. У больных, имевших максимальный риск ЦМВИ по указанной градации, инвазивные формы ЦМВИ развивались чаще при отсутствии профилактики, однако ввиду малочисленности групп различия были статистически незначимыми. Полученные на основе алгоритма стратификации риска пилотные данные могут послужить основанием для будущих рандомизированных контролируемых исследований, в которых должны быть определены целевая группа пациентов с предполагаемой наибольшей пользой от профилактики ЦМВИ, а также оптимальная продолжительность и экономическая эффективность последней.

Учитывая, что ЦМВИ обычно возникает в первые 100 дней после диагностики ЛН, и потенциальную финансовую нагрузку, связанную с применением валганцикловира, Р. Liu и соавт. [37] считают целесообразным проведение исследований «затраты-эффективность» на больших выборках перед тем, как принимать решение о профилактике ЦМВИ в качестве рутинной меры в популяции больных ЛН. В методических рекомендациях Минздрава России в качестве превентивной терапии активной ЦМВИ у иммуносупрессивных пациентов с целью профилактики развития ЦМВБ указано использование валганцикловира по 900 мг/сут не менее 1 мес. Критерием прекращения терапии является отсутствие ДНК ЦМВ в крови [1].

#### Заклучение

Таким образом, ЦМВИ представляется значимой проблемой для современной ревматологии. Несмотря на многочисленные исследования, этиологическая роль ЦМВ в развитии ИВРЗ окончательно не определена. В то же время наличие иммунопатологических нарушений, вызванных как самим заболеванием, так и применением препаратов с иммуносупрессивным действием, обуславливает достаточно высокую распространенность коморбидной активной ЦМВИ у больных с ИВРЗ. Это создает существенные трудности при проведении дифференциальной диагностики и противоревматической терапии, в том числе инновационными генно-инженерными биологическими препаратами. Рекомендации по рациональному применению при ИВРЗ противовирусных препаратов с лечебной и профилактической целью отсутствуют, поэтому необходимы сравнительные рандомизированные контролируемые исследования для разработки персонализированных подходов к ведению пациентов с ревматическими заболеваниями и ЦМВИ.

1. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых. Клинические рекомендации. [Cytomegalovirus disease in adults. Clinical recommendations.] [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/tsitomegalovirusnaya-bolezny-u-vzroslykh\\_14305/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/tsitomegalovirusnaya-bolezny-u-vzroslykh_14305/)
2. Muruyoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, et al. Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes. *J Exp Med*. 1992 Apr 1;175(4):1103-9. doi: 10.1084/jem.175.4.1103.
3. Lunardi C, Bason C, Navone R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med*. 2000 Oct;6(10):1183-6. doi: 10.1038/80533.
4. HoHsieh A, Wang CM, Wu YJ, et al. B cell epitope of human cytomegalovirus phosphoprotein 65 (HCMV pp65) induced anti-dsDNA antibody in BALB/c mice. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 21;19(1):65. doi: 10.1186/s13075-017-1268-2.
5. Liu Y, Mu R, Gao YP, et al. A Cytomegalovirus Peptide-Specific Antibody Alters Natural Killer Cell Homeostasis and Is Shared in Several Autoimmune Diseases. *Cell Host Microbe*. 2016 Mar 9;19(3):400-8. doi: 10.1016/j.chom.2016.02.005.
6. Hsieh AH, Zhou YJ, Liang CT, et al. Fragment of tegument protein pp65 of human cytomegalovirus induces autoantibodies in BALB/c mice. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R162. doi: 10.1186/ar3481. Epub 2011 Oct 11.
7. Neo JYJ, Wee SYK, Bonne I, et al. Characterisation of a human antibody that potentially links cytomegalovirus infection with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2019 Jul 10;9(1):9998. doi: 10.1038/s41598-019-46329-y.
8. Varani S, Cederarv M, Feld S, et al. Human cytomegalovirus differentially controls B cell and T cell responses through effects on plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2007 Dec 1;179(11):7767-76. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7767.
9. Xu H, Dong P, Ma X, et al B cell-activating factor regulates the survival of B lymphocytes infected with human cytomegalovirus. *Immunol Lett*. 2017 Jul;187:1-6. doi: 10.1016/j.imlet.2017.04.013. Epub 2017 Apr 23.
10. Bano A, Pera A, Almoukayed A, et al. CD28 null CD4 T-cell expansions in autoimmune disease suggest a link with cytomegalovirus infection. *F1000Res*. 2019 Mar 25;8:F1000 Faculty Rev-327. doi: 10.12688/f1000research.17119.1
11. Wu CS, Chyuan IT, Chiu YL, et al Preserved specific anti-viral T-cell response but associated with decreased lupus activity in SLE patients with cytomegalovirus infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov 1;59(11):3340-3349. doi: 10.1093/rheumatology/keaa143.
12. Zabalza A, Vera A, Alari-Pahissa E, et al. Impact of cytomegalovirus infection on B cell differentiation and cytokine production in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2020 May 20;17(1):161. doi: 10.1186/s12974-020-01840-2.
13. Li TH, Su CF, Lai CC, et al. Epidemiology and risk factors for cytomegalovirus disease in autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2024 Feb;27(2):e15067. doi: 10.1111/1756-185X.15067.
14. Ogata H, Aoki N, Nagano K, et al. Factors associated with cytomegalovirus antigenemia in patients with rheumatic disease: A retrospective study. *J Infect Chemother*. 2022 Nov;28(11):1471-1477. doi: 10.1016/j.jiac.2022.07.004. Epub 2022 Jul 16.
15. Suga K, Nishiwaki A, Nakamura T, Kagami SI. Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) pp65 antigenemia in the prediction of CMV infection during immunosuppressive therapy for rheumatic disease. *Rheumatol Int*. 2023 Jun;43(6):1093-1099. doi: 10.1007/s00296-022-05196-z. Epub 2022 Aug 30.
16. Kaneshita S, Kida T, Yokota I, et al. Risk factors for cytomegalovirus disease with cytomegalovirus re-activation in patients with rheumatic disease. *Mod Rheumatol*. 2020 Jan;30(1):109-115. doi: 10.1080/14397595.2018.1551264. Epub 2019 Jan 3.
17. Shimada T, Higashida-Konishi M, Izumi K, et al. Risk factors associated with cytomegalovirus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy for rheumatic diseases: a retrospective study. *Sci Rep*. 2022 Dec 3;12(1):20926. doi: 10.1038/s41598-022-25451-4.
18. Tani C, Carli L, Mosca M, et al. Occurrence and risk factors for cytomegalovirus infection in hospitalized systemic lupus erythematosus patients. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (Suppl 3):S72.
19. Choo HMC, Cher WQ, Kwan YH, Fong WWS. Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Adv Rheumatol*. 2019 Mar 18;59(1):12. doi: 10.1186/s42358-019-0055-y.
20. Jia J, Shi H, Liu M, et al. Cytomegalovirus Infection May Trigger Adult-Onset Still's Disease Onset or Relapses. *Front Immunol*. 2019 Apr 24;10:898. doi: 10.3389/fimmu.2019.00898. eCollection 2019.
21. Kronbichler A, Leierer J, Leierer G, et al. Clinical associations with venous thromboembolism in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 May 1;56(5):704-708. doi: 10.1093/rheumatology/kew465.
22. Henry N, Brilland B, Wacrenier S, et al Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolic Events in Patients with ANCA-Glomerulonephritis: A Cohort Study from the Maine-Anjou Registry. *J Clin Med*. 2020 Sep 30;9(10):3177. doi: 10.3390/jcm9103177.
23. Liapi M, Jayne D, Merkel PA, et al. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4616-4623. doi: 10.1093/rheumatology/keab057.
24. King C, Patel R, Mendoza C, et al Cytomegalovirus infection is a risk factor for venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2022 Aug 10;24(1):192. doi: 10.1186/s13075-022-02879-7.
25. Kelkar AH, Jacob KS, Yousif EB, Farrell JJ. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9336. doi: 10.1097/MD.0000000000009336.
26. Wolf G, Porth J, Stahl RA. Thrombosis associated with cytomegalovirus infection in patients with ANCA-positive vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2001 Nov;38(5):E27. doi: 10.1053/ajkd.2001.29576.
27. Chanouzas D, Sagmeister M, Faustini S, et al. Subclinical Reactivation of Cytomegalovirus Drives CD4+CD28null T-Cell Expansion and Impaired Immune Response to Pneumococcal Vaccination in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *J Infect Dis*. 2019 Jan 7;219(2):234-244. doi: 10.1093/infdis/jiy493.
28. Forte E, Swaminathan S, Schroeder MW, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Reactivation of Human Cytomegalovirus Independently of Myeloid Cell Differentiation following Posttranscriptional Establishment of Latency. *mBio*. 2018 Sep 11;9(5):e01560-18. doi: 10.1128/mBio.01560-18.
29. Subclinical Cytomegalovirus Reactivation in Acute ANCA-associated Vasculitis (REACTIVAS). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916704?cond=%20Anca%20Vasculitides&rank=5>.
30. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Sep;47(9):1373-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken231. Epub 2008 Jun 24.
31. Егорова ОН, Балабанова РМ, Сажина ЕГ. Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности. Современная ревматология. 2008;2(4):27-33. [Egorova ON, Balabanova RM, Sazhina EG. Systemic lupus erythematosus and opportunistic infections: prevalence, clinical features. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(4):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-503
32. Chen Y, Zhong J, Liu X, et al. Cytomegalovirus antigen-specific multi-cytokine immune responses in patients with rheumatic diseases under different cytomegalovirus in-

## Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- fection status: A case-control study. *Clin Chim Acta*. 2024 Jul 15;561:119828. doi: 10.1016/j.cca.2024.119828. Epub 2024 Jun 22.
33. Mingli H, Tsai CY. Analysis of clinical features and risk factors of in-hospital mortality in cytomegalovirus (CMV) diseases with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl.):A1441.
34. Zhang T, Yu Z, Gao S, et al. Clinical phenotypes and prognosis of cytomegalovirus infection in the pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023 Mar 16;21(1):25. doi: 10.1186/s12969-023-00807-w.
35. Sebastiani GD, Iuliano A, Canofari C, Bracci M. Cytomegalovirus infection in Systemic Lupus Erythematosus: report of four cases challenging the management of the disease, and literature review. *Lupus*. 2019 Mar; 28(3):432-437. doi: 10.1177/0961203319825570. Epub 2019 Jan 24.
36. Lim CC, Tan BH, Tung YT, et al. Risk-stratified approach to anti-viral prophylaxis against cytomegalovirus disease in glomerulonephritis and renal vasculitis treated with potent immunosuppressants. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Oct;51(10):745-752. doi: 10.1080/23744235.2019.1648855. Epub 2019 Aug 13.
37. Liu P, Tan HZ, Li H, et al. Infections in hospitalized lupus nephritis patients: characteristics, risk factors, and outcomes. *Lupus*. 2018 Jun;27(7):1150-1158. doi: 10.1177/0961203318768881. Epub 2018 Apr 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.10.2024/27.11.2024/30.11.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 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 created as part of the research work, 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.

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

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

# Результаты неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования диагностики и тактики ведения пациентов с аксиальным псориазическим артритом в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации (NiSaXPA)

Коротаева Т.В.<sup>1</sup>, Губарь Е.Е.<sup>1</sup>, Логинова Е.Ю.<sup>1</sup>, Корсакова Ю.Л.<sup>1</sup>, Василенко Е.А.<sup>2</sup>, Ильевский И.-Д.Ю.<sup>3</sup>, Иванова Л.В.<sup>4</sup>, Акулинушкина Е.Ю.<sup>4</sup>, Шестерня П.А.<sup>5</sup>, Матвейчук О.В.<sup>6</sup>, Грабовецкая Ю.Ю.<sup>7</sup>, Баракат А.А.<sup>8</sup>, Королев М.А.<sup>9</sup>, Зонова Е.В.<sup>10</sup>, Георгинова О.А.<sup>11</sup>, Колотилина И.В.<sup>12</sup>, Марусенко И.М.<sup>13</sup>, Виноградова И.Б.<sup>14</sup>, Несмеянова О.Б.<sup>15</sup>, Григориади Н.Е.<sup>16</sup>, Петров А.В.<sup>17</sup>, Кречикова Д.Г.<sup>18</sup>, Кропотина Т.В.<sup>19</sup>, Якупова С.П.<sup>20</sup>, Мазуров В.И.<sup>21</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>2</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №64 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; <sup>4</sup>БУЗ Удмуртской республики «Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; <sup>6</sup>ГБУЗ Московской области «Подольская городская клиническая больница №3, Подольск»; <sup>7</sup>ГБУЗ Калининградской области «Калининградская областная клиническая больница», Калининград; <sup>8</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; <sup>9</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск; <sup>10</sup>ООО «Медицинский центр «Здоровая семья», Новосибирск; <sup>11</sup>Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, Университетская клиника, Москва; <sup>12</sup>ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая больница №3», Пермь; <sup>13</sup>ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск; <sup>14</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; <sup>15</sup>ГБУЗ Челябинской области «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; <sup>16</sup>ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница», Пермь; <sup>17</sup>ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь; <sup>18</sup>Научно-учебное заведение «Областной ревматологический центр», Смоленск; <sup>19</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; <sup>20</sup>Медицинский центр «Ваше здоровье», Казань; <sup>21</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург  
<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 190103, Санкт-Петербург, Набережная Фонтанки, 154; <sup>3</sup>Россия, 107023, Москва, Малая Семеновская ул., 13; <sup>4</sup>Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; <sup>5</sup>Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>6</sup>Россия, 142105, Московская область, Подольск, Литейная ул., 40; <sup>7</sup>Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; <sup>8</sup>Россия, 109263, Москва, ул. Шкулева, 4; <sup>9</sup>Россия, 630117, Новосибирск, ул. Арбузова, 6; <sup>10</sup>Россия, 630099, Новосибирск, ул. Коммунистическая, 77; <sup>11</sup>Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; <sup>12</sup>Россия, 614025, Пермь, ул. Серпуховская, 11А; <sup>13</sup>Россия, 185002, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; <sup>14</sup>Россия, 432063, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; <sup>15</sup>Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; <sup>16</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; <sup>17</sup>Россия, 295006, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; <sup>18</sup>Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер, 15Б; <sup>19</sup>Россия, 644012, Омск, ул. Березовая, 3; <sup>20</sup>Россия, 420043, Казань, ул. Достоевского, 52; <sup>21</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41

**Цель исследования NiSaXPA** — оценка качества диагностики, социально-демографических характеристик и тактики ведения пациентов с аксиальным псориатическим артритом (аксПсА) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

**Материал и методы.** В исследование включено 600 пациентов из 21 клинического центра Российской Федерации.

**Результаты и обсуждение.** В процессе центральной экспертной оценки диагноз аксПсА был подтвержден у 357 (59,5%) из 600 пациентов. Все 357 пациентов с аксиальным поражением соответствовали критериям клинических рекомендаций по ведению больных ПсА. Из них 201 (69%) пациент имел рентгенологически достоверный сакроилиит (СИ) по Kellgren и 103 (59,2%) — активный СИ по данным магнитно-резонансной томографии. Наличие синдесмофитов было подтверждено у 119 (43,9%) пациентов. Воспалительная боль в спине наблюдалась примерно у 80% пациентов, чаще всего в поясничном и шейном отделах позвоночника. «Молчащий» СИ выявлен в 1,1–3,5% случаев. Позитивны по HLA-B27 были 26,8% пациентов. За 6 мес до начала исследования высокая активность ПсА, по мнению ревматолога, имела у 21,6% пациентов, в то же время при оценке с помощью BASDAI высокая активность была выявлена у 71,9% пациентов, по индексу DAPSA умеренная и высокая активность определена у 82,7%. На неделе 24 наблюдения число пациентов с низкой активностью по BASDAI удвоилось и составило 66,3%, низкую активность и ремиссию по индексу DAPSA имели 52,5 и 8,1% пациентов соответственно. Пациентам с аксиальными проявлениями в большинстве случаев (около 27%) назначались ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 17А, около 14% пациентов получали ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  и около 4% — иИЛ23.

**Заключение.** У 40,5% пациентов имела место гипердиагностика поражения осевого скелета при ПсА из-за некорректной интерпретации клиничко-визуализационных данных. У подавляющего большинства пациентов (77%) проводилась терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, преимущественно метотрексатом, не влияющими на активность спондилита. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) получали 46,5% пациентов. Переключение на ГИБП приводило к значительному снижению активности заболевания.

Для повышения качества оказания медицинской помощи необходимо широкое внедрение российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с ПсА и алгоритмов диагностики аксиального поражения.

**Ключевые слова:** аксиальный псориатический артрит; реальная клиническая практика; неинтервенционное исследование.

**Контакты:** Татьяна Викторовна Коротаева; [tatianakorotaeva@googlemail.com](mailto:tatianakorotaeva@googlemail.com)

**Для ссылки:** Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Василенко ЕА, Ильевский И-ДЮ, Иванова ЛВ, Акулинушкина ЕЮ, Шестерня ПА, Матвейчук ОВ, Грабовецкая ЮЮ, Баракат АА, Королев МА, Зонова Е.В, Георгинова ОА, Колотилина ИВ, Марусенко ИМ, Виноградова ИБ, Несмеянова ОБ, Григориади НЕ, Петров АВ, Кречикова ДГ, Кропотина ТВ, Якупова СП, Мазуров ВИ. Результаты неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с аксиальным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики (NiSaXPA). Современная ревматология. 2024;18(6):14–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-14-20

## **Results of a non-interventional multicenter observational study on the diagnosis and treatment of patients with axial psoriatic arthritis in real-world clinical practice in the Russian Federation (NiSaXPA)**

**Korotaeva T.V.<sup>1</sup>, Gubar E.E.<sup>1</sup>, Loginova E.Yu.<sup>1</sup>, Korsakova Yu.L.<sup>1</sup>, Vasilenko E.A.<sup>2</sup>, Pliyevsky I.-D.Yu.<sup>3</sup>, Ivanova L.V.<sup>4</sup>, Akulinushkina E.Yu.<sup>4</sup>, Shesternya P.A.<sup>5</sup>, Matveychuk O.V.<sup>6</sup>, Grabovetskaya Yu.Yu.<sup>7</sup>, Barakat A.A.<sup>8</sup>, Korolev M.A.<sup>9</sup>, Zonova E.V.<sup>10</sup>, Georginova O.A.<sup>11</sup>, Kolotilina I.V.<sup>12</sup>, Marusenko I.M.<sup>13</sup>, Vinogradova I.B.<sup>14</sup>, Nesmeyanova O.B.<sup>15</sup>, Grigoriadi N.E.<sup>16</sup>, Petrov A.V.<sup>17</sup>, Krechikova D.G.<sup>18</sup>, Kropotina T.V.<sup>19</sup>, Yakupova S.P.<sup>20</sup>, Mazurov V.I.<sup>21</sup>**

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>The Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg; <sup>3</sup>City Polyclinic №64, Moscow Health Department, Moscow;

<sup>4</sup>Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; <sup>5</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk;

<sup>6</sup>Podolsk City Clinical Hospital № 3, Podolsk; <sup>7</sup>Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region, Kaliningrad; <sup>8</sup>V.P. Demihov City Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow; <sup>9</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk; <sup>10</sup>Medical Center

“Zdorovaya Semya”, Novosibirsk; <sup>11</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>12</sup>City Clinical Hospital №3, Perm; <sup>13</sup>V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk; <sup>14</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk;

<sup>15</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; <sup>16</sup>Perm Regional Clinical Hospital, Perm; <sup>17</sup>V.I. Vernadsky Grimean Federal University, Simferopol; <sup>18</sup>Regional Rheumatological Center, Smolensk; <sup>19</sup>Regional Clinical Hospital,

Omsk; <sup>20</sup>Medical Center “Vashe Zdorov’e”, Kazan; <sup>21</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>1</sup>34А, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>154, Fontanka Embankment, Saint-Petersburg 190103, Russia; <sup>3</sup>13, Malaya Semenovskaya Street, Moscow 107023, Russia; <sup>4</sup>87Б, Lenina Street, Izhevsk 426009, Russia; <sup>5</sup>1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; <sup>6</sup>40, Liteynaya Street, Podolsk 142105, Russia; <sup>7</sup>74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad 236016, Russia; <sup>8</sup>4, Shkulev Street, Moscow 109263, Russia; <sup>9</sup>6, Arбузов Street, Novosibirsk 630117, Russia; <sup>10</sup>77, Kommunisticheskaya Street, Novosibirsk 630099, Russia; <sup>11</sup>1, Leninskiye Gori, Moscow 119991, Russia; <sup>12</sup>11А, Serpuhovskaya Street, Perm 614025, Russia; <sup>13</sup>3, Pirogov Street, Petrozavodsk 185002, Russia; <sup>14</sup>7, III Internatzional Street, Ulyanovsk 432063, Russia; <sup>15</sup>70, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454048, Russia; <sup>16</sup>85, Pushkin Street, Perm 614990, Russia; <sup>17</sup>5/7, Lenin Avenue, Simferopol 295006, Russia; <sup>18</sup>15Б, 1<sup>st</sup> Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; <sup>19</sup>3, Berezovaya Street, Omsk 644012, Russia; <sup>20</sup>52, Dostoevsky Street, Kazan 420043, Russia; <sup>21</sup>41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

**Objective:** The aim of the NiSaXPA study is to evaluate the quality of diagnosing, socio-demographic characteristics and treatment tactics of patients with axial psoriatic arthritis (axPsA) in real-world clinical practice in the Russian Federation.

**Material and methods.** The study involved 600 patients from 21 clinical centers in the Russian Federation.

**Results and discussion.** The diagnosis of axPsA was confirmed in 357 (59.5%) of 600 patients according to the centralized expert assessment. All 357 patients with axial lesions met criteria of the clinical guidelines for the treatment of patients with PsA. Of these, 201 (69%) patients had radiologically significant sacroiliitis (SI) according to Kellgren and 103 (59.2%) had active SI according to magnetic resonance imaging. The presence of syndesmophytes was confirmed in 119 (43.9%) patients. Inflammatory back pain was observed in approximately 80% of patients, most commonly in the lumbar and cervical spine. "Silent" sacroiliitis were found in 1.1–3.5 % of cases. 26.8% of patients were positive for HLA-B27. In the 6 months prior to the study, high PsA activity was present in 21.6% of patients according to the rheumatologist's assessment, while high activity according to the BASDAI index was found in 71.9 % of patients, and moderate and high activity according to the DAPSA index – in 82.7%. On the 24th week of observation, the number of patients with low activity according to BASDAI doubled and reached 66.3 %, while low activity and remission according to the DAPSA index amounted to 52.5% and 8.1% of patients, respectively. In most cases (about 27%), patients with axial manifestations were prescribed interleukin (IL) 17A inhibitors, about 14% of patients received tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, and about 4% received IL23 inhibitors.

**Conclusion.** In 40.5% of patients, axial skeletal involvement in PsA was over-diagnosed due to misinterpretation of clinical and imaging data. The vast majority of patients (77%) were treated with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, mainly methotrexate, which do not affect the activity of spondylitis. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) were taken by 46.5% of patients. Switching therapy to bDMARDs led to a significant reduction in disease activity.

In order to improve the quality of medical care, the Russian clinical guidelines for the treatment of patients with PsA and the algorithms for the diagnosis of axial involvement need to be comprehensively implemented.

**Keywords:** axial psoriatic arthritis; real-world clinical practice; non-interventional study.

**Contact:** Tatyana Viktorovna Korotaeva; [tatianakorotaeva@googlegmail.com](mailto:tatianakorotaeva@googlegmail.com)

**For reference:** Korotaeva TV, Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Vasilenko EA, Ilyevsky I-DYu, Ivanova LV, Akulinushkina EYu, Shesternya PA, Matveychuk OV, Grabovetskaya YuYu, Barakat AA, Korolev MA, Zonova EV, Georginova OA, Kolotilina IV, Marusenko IM, Vinogradova IB, Nesmeyanova OB, Grigoriadi NE, Petrov AV, Krechikova DG, Kropotina TV, Yakupova SP, Mazurov VI. Results of a non-interventional multicentre observational study on the diagnosis and treatment of patients with axial psoriatic arthritis in real-world clinical practice in the Russian Federation (NiSaXPA). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):14–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-14-20

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуно-воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, которое обычно наблюдается у больных псориазом (ПСО). ПсА – инвалидизирующее заболевание, при котором у 50% пациентов в течение 2 лет развивается необратимое повреждение суставов. Таким пациентам тяжело найти работу (уровень безработицы среди них достигает 20–50%), они часто остаются нетрудоспособными (16–39%) [1].

Аксимальный ПсА (аксПсА) относится к категории менее изученных клинических фенотипов заболевания. Для пациентов с аксПсА характерно тяжелое течение с более выраженным эрозивным периферическим артритом, у них чаще выявляются энтезит и дактилит, выше активность заболевания по DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), псориаз гладкой кожи носит более распространенный характер [2–4].

При аксПсА чаще наблюдается депрессия, хуже функциональный статус по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), работоспособность и качество жизни [5].

В настоящее время общепринятых дефиниций и диагностических критериев аксПсА нет. Общие принципы диагностики аксПсА представлены в российских рекомендациях 2021 г. [6]. Диагноз аксПсА устанавливают на основании наличия воспалительной боли в спине (ВБС), ограничения подвижности позвоночника, рентгенологически достоверного сакроилиита (СИ, двустороннего  $\geq$  II стадии или одностороннего  $\geq$  III стадии по Kellgren), или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), или синдесмофитов в позвоночнике [7]. Для установления диагноза аксПсА необходимо наличие 2 из 4 критериев. У трети пациентов рентгенологические признаки достоверного СИ могут отсутствовать. В российской когорте бессимптомный

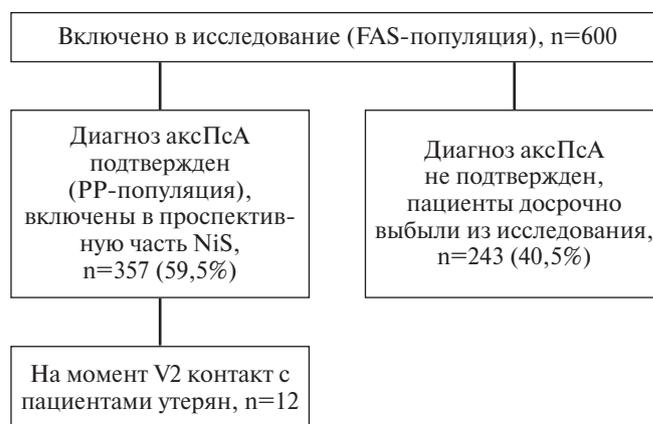
СИ был обнаружен у 34,6% пациентов с ПсА [3]. Для корректной диагностики необходима визуализация не только крестцово-подвздошных суставов, но и позвоночника, так как, в отличие от аксиального спондилоартрита, при аксПсА возможно поражение позвоночника при отсутствии СИ, особенно у HLA-B27-негативных пациентов с «псориастическим» фенотипом [8, 9].

**Цель** исследования NiSaXPA – оценка качества диагностики, социально-демографических характеристик и тактики ведения пациентов с аксПсА в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

**Материал и методы**

**Дизайн исследования.** Исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 07 от 23.04.2021) и проводилось в 21 клиническом центре Российской Федерации. Перед сбором данных все пациенты подписали форму информированного согласия. В 2023 г. были опубликованы промежуточные результаты исследования. Протокол исследования, статистический анализ данных, демографические характеристики (возраст, пол, расовая принадлежность включенных пациентов) подробно представлены в нашей предыдущей публикации [10].

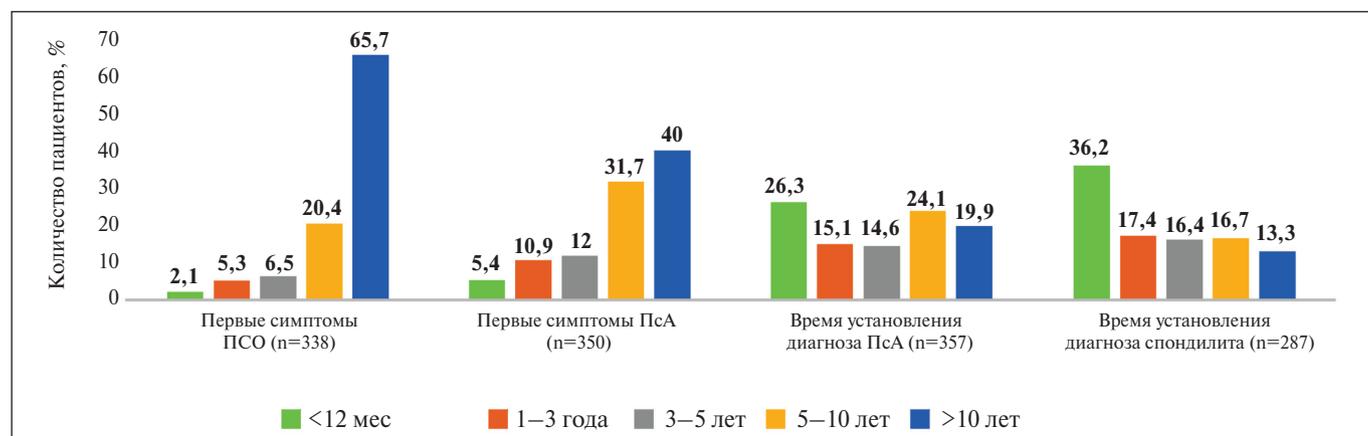
**Результаты.** Из 600 пациентов, которые были включены в популяцию по протоколу (per-protocol, PP; рис. 1), диагноз



**Рис. 1.** Распределение пациентов в исследовании. FAS (Full Analyses Set) – все пациенты, включенные в исследование; V – визит

**Fig. 1.** Distribution of patients in the study. FAS (Full Analyses Set) – all patients included in the study; V – visit

ного отдела позвоночника – у 78 (30%) из 261, паравертебральные оссификаты – у 70 (26,1%) из 268. Все пациенты с аксиальным поражением соответствовали критериям клинических рекомендаций по ПсА.



**Рис. 2.** Дебют симптомов и время установления диагнозов ПСО, ПсА и спондилита  
**Fig. 2.** Occurrence of symptoms and the time of diagnosis of psoriasis, PsA and spondylitis

аксПсА был верифицирован у 357 (59,5%). Из этих 357 пациентов 104 (29,2%) имели инвалидность. У 95 (26,8%) из 355 пациентов, которым проводилось тестирование, выявлен HLA-B27-антиген. При этом у 65,7% пациентов с ПСО и 40% с аксПсА длительность заболевания превышала 10 лет (рис. 2).

**Сопутствующие заболевания.** У пациентов с подтвержденным аксПсА наиболее распространенными (28,9%) были сердечно-сосудистые заболевания (эссенциальная гипертензия – 18,5% и вторичная артериальная гипертензия – 8,7%), нарушения метаболизма (сахарный диабет – 5,6%, ожирение – 5,0%), зоб и аутоиммунный тиреодит наблюдались у 2%, астма и нефролитиаз – у 2,8 %.

**Данные рентгенографии и МРТ.** Рентгенологически достоверный СИ наблюдался у 201 (69%) из 292 пациентов, МРТ-активный СИ – у 103 (59,2%) из 174, синдесмофиты – у 119 (43,9%) из 271, анкилоз дуготростчатых суставов шей-

**Клиническая характеристика боли.** Воспалительная боль в спине/шее (ВБС) на момент визитов 1 и 2 наблюдалась соответственно у 81,5% (у 291 из 357) и 82,1% (у 279 из 340) пациентов. Хроническая невоспалительная боль в спине/шее (ХБС) выявлена у 0,6% пациентов с аксПсА. При этом 1,1% (4 из 357) пациентов исходно и 3,5% (12 из 340) на неделе 24 наблюдения не имели симптомов ХБС и ВБС. Наиболее часто ВБС встречалась в поясничном (74–79%) и шейном (53–58%) отделах позвоночника.

Доля пациентов с аксПсА, достигших низкой активности заболевания по BASDAI (<4) к визиту 1, составила 31,9% (95% доверительный интервал, ДИ 27,1–37,0), к визиту 2 – 66,3% (95% ДИ 61,0–71,3). Среднее значение BASDAI за 6 мес до включения в исследование равнялось 4,98±1,98, при визите 1 – 4,64±1,84, при визите 2 – 3,08±1,72 (p<0,0001).

Доля пациентов с высокой и средней активностью ПсА по DAPSA в течение 6 мес до включения достигала 45,8 и

Частые причины смены терапии у пациентов с аксПсА, n (%)  
Common reasons for switching therapy in patients with axPsA, n (%)

Причина	Визит 1 (n=51)	Визит 2 (n=34)
Высокая активность заболевания	16 (31,4)	9 (26,5)
Неэффективность терапии	16 (31,4)	10 (29,4)
Недостаточный эффект терапии/ускользание эффекта	3 (6,0)	3 (8,8)
Отсутствие сБПВП	9 (17,7)	2 (5,9)

**Примечание.** сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты.

муаб – 4 (1,1%), адалимумаб – 21 (5,9%); реже использовались ингибитор интерлейкина (иИЛ) 23 гуселькумаб – у 16 (4,5%), иИЛ12/23 устекинумаб – у 7 (2,0%). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 324 (90,8%) пациента, наиболее часто применялись нимесулид – у 136 (38,1%), эторикоксиб – у 104 (29,1%), мелоксикам – у 101 (28,3%), целекоксиб – у 49 (13,7%), диклофенак – у 49 (13,7%) больных. Глюкокортикоиды системного

действия были назначены 30 (8,4%) пациентам, кетопрофен для местного применения – 19 (5,3%).

**Обсуждение.** В настоящей работе диагноз аксПсА был подтвержден ревматологами у 59,5% пациентов, включенных в проспективную фазу наблюдения. У оставшихся пациентов аксПсА был исключен в ходе экспертной оценки в федеральном центре. Исходная гипердиагностика аксПсА в 40,5% случаев в реальной практике может быть связана с неправильной интерпретацией клиничко-визуализационных данных (стадий СИ, данных МРТ). Оценка клиничко-визуализационных данных требует специальной квалификации эксперта-рентгенолога и тесной кооперации ревматолога и рентгенолога. Вместе с тем в ревматологической практике возможна и недостаточная диагностика аксПсА из-за неполного визуализационного обследования пациентов. При установлении диагноза аксПсА врачи часто ориентированы на ВБС, а не на данные визуализации. Примечательно, что у большинства пациентов (80%), включенных в настоящее исследование, была выявлена ВБС. При аксПсА она наблюдается существенно реже – в 45–67% случаев [11, 12]. Частота вовлечения осевого скелета при ПсА варьируется от 25 до 75% [13]. Кроме того, известно, что у 25–50% пациентов боль в спине может отсутствовать – «молчаливый» СИ [8, 12]. В NiSaXPA только 1,1–3,5% пациентов имели бессимптомное течение СИ. ХБС невоспалительного характера была отмечена всего в 0,6% случаев аксПсА. С учетом того, что ВБС имеется далеко не у всех больных, требуется пересмотр критериев аксиального поражения при ПсА. Поздний дебют боли в

36,9%, низкая активность заболевания наблюдалась у 14,4% больных. Доля пациентов с низкой активностью заболевания за аналогичный период, по мнению ревматолога, составила 34,9%, что в 2,4 раза выше по сравнению с результатами, полученными по DAPSA. Среднее значение DAPSA за 6 мес до включения –  $30,5 \pm 19,2$ , после включения –  $29,2 \pm 20,8$ , на момент визита 2 –  $16,1 \pm 13,9$  ( $p < 0,0001$ ). Счет по BSA (Body Surface Area) и PASI (Psoriasis Area and Severity Index) к визиту 1 равнялся  $9,0 \pm 11,5$  и  $7,9 \pm 11,6$ ; к визиту 2 –  $6,7 \pm 10,8$  и  $5,2 \pm 9,4$  ( $p < 0,0001$ ) соответственно, исходный уровень СРБ за 6 мес до включения – в среднем  $7,82 \pm 11,32$  мг/л, к визиту 1 –  $8,06 \pm 12,86$  мг/л и к визиту 2 –  $3,59 \pm 7,99$  мг/л ( $p < 0,0001$ ).

**Терапия, которая проводилась в реальной клинической практике.** Смена вариантов терапии аксПсА наблюдалась у 51 (14,3%) и 34 (10,0%) пациента в ходе визитов 1 и 2. Причины смены терапии указаны в таблице.

Классы препаратов, назначенные пациентам с аксПсА, представлены на рис. 3. В большинстве случаев использовался метотрексат (МТ) – у 269 (75,4%) пациентов, реже применялись лефлуноמיד – у 52 (14,6%), ингибиторы Янус-киназ (иЯК) тофацитиниб – у 20 (5,6%) и упадацитиниб – у 9 (2,5%). Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) получали 157 (44%) из 357 больных на момент визита 1 и 158 (46,5%) из 340 на момент визита 2. Наиболее часто назначались секукинумаб – 52 (14,6%) пациентам, нетакимаб – 51 (14,3%), иксекизумаб – 18 (5,0%), ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) этанерцепт – 15 (4,2%), цертолизумаба пэгол – 15 (4,2%), инфликсимаб – 9 (2,5%), голи-

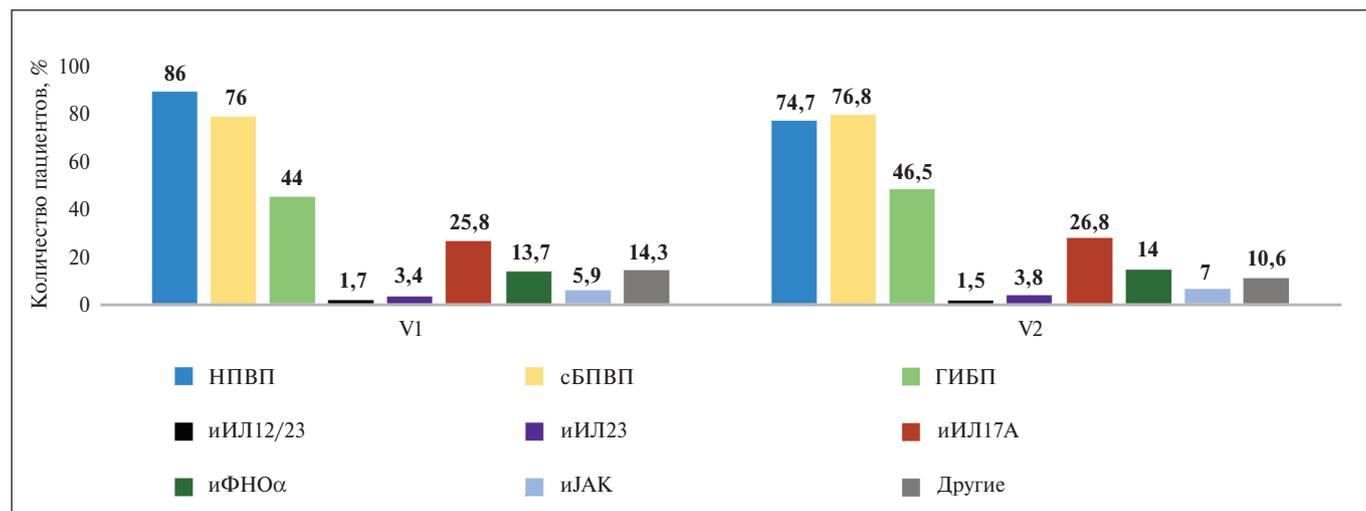


Рис. 3. Терапия у пациентов с аксПсА  
Fig. 3. Therapy in patients with axPsA

спине (после 40 лет), по данным NiSaXPA, имел место у 38% пациентов. Это согласуется с результатами других российских исследований [4, 11, 14], в которых поздний возраст начала боли в спине при аксПсА наблюдался у трети (29–33%) больных, что затрудняет клиническую и дифференциальную диагностику. В реальной клинической практике наиболее часто выполняется рентгенография таза. Рентгенография позвоночника, по неопубликованным данным Общероссийского регистра больных ПсА, проводится далеко не во всех случаях – только у 11% пациентов. Как показало настоящее исследование, рентгенологически достоверный СИ отсутствовал у трети (31%) больных, что совпадает с результатами более ранних работ [4, 11, 14] и свидетельствует о том, что при диагностике аксиального поражения нельзя ориентироваться только на данные рентгенографии таза – всем пациентам необходимо также проводить рентгенографию позвоночника. Малосимптомное течение аксиального поражения у больных ПсА, недостаточное визуализационное обследование и поздняя диагностика, а следовательно, позднее назначение адекватной таргетной терапии со временем приводят к структурным изменениям в позвоночнике и серьезным функциональным нарушениям.

В NiSaXPA 26,8% пациентов оказались позитивными по HLA-B27, что согласуется с данными предшествующих наблюдений [4, 11, 14], в которых носительство HLA-B27 при аксПсА было выявлено в 28–33% случаев. HLA-B27-положительные пациенты имеют более ранний дебют артрита, тяжелую деструкцию периферических суставов, более выраженную ВБС и более тяжелые рентгенологические изменения осевого скелета, большую вероятность развития увеита и энтезита и в то же время хороший ответ на лечение [13, 15–17]. Учитывая, что 2/3 пациентов с аксПсА негативны по HLA-B27, для выявления поражения позвоночника нет необходимости в типировании HLA-B27. Следует информировать практикующих ревматологов о том, что при диагностике аксПсА не следует ориентироваться на наличие у пациента HLA-B27.

Результаты NiSaXPA подтверждают важность регулярного мониторинга активности заболевания на фоне лечения с помощью индексов BASDAI и DAPSA для своевременной коррекции терапии. К сожалению, на практике эти индексы используются не всегда. Так, ревматологи оценили активность заболевания как высокую у 21,6% пациентов, как низкую

у 34,9%, как минимальную у 41,7% и как ремиссию у 1,8%. При применении BASDAI оказалось, что до начала исследования низкая активность заболевания (BASDAI <4) наблюдалась только у 28,1% больных, в то время как высокая (BASDAI ≥4) имела у большинства (71,9%) из них. Аналогичные данные получены при использовании индекса DAPSA. Очевидно, что при оценке активности заболевания нельзя опираться только на мнение ревматолога. Такие факторы, как пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, не оказывали влияния на достижение низкой активности заболевания. Положительная динамика уровня СРБ, вероятно, связана с пересмотром терапии. Динамика индексов BSA и PASI в настоящем исследовании демонстрирует значимое улучшение состояния кожных покровов на неделе 24 наблюдения.

В NiSaXPA анализировались причины смены терапии. Только у 10–14% пациентов проводилась ее коррекция. Обращает на себя внимание очень частое (в 75,4% случаев) назначение МТ. Согласно международным рекомендациям [18], применение СБВП при аксПсА не обосновано ввиду отсутствия данных об их эффективности при спондилите. Частое назначение МТ в реальной клинической практике обусловлено, как правило, периферическим артритом. Однако, по данным систематического обзора литературы 2024 г., не выявлено статистически значимых различий при использовании ГИБП (иФНОα, иИЛ23 и иИЛ17) в комбинации с МТ или без МТ [19]. Частое назначение МТ в реальной практике считается неоправданным. В настоящем исследовании ГИБП получали менее 50% больных, при этом у 33,7% из них сохранялась высокая активность спондилита. В Российской Федерации существует значительная потребность в пересмотре терапии в пользу более частого применения ГИБП.

**Заключение.** В реальной клинической практике имеются трудности в диагностике поражения позвоночника у больных ПсА, что, в первую очередь, связано с некорректной интерпретацией клинико-визуализационных данных. Выявлены определенные недостатки терапии: редкое назначение ГИБП и избыточное применение МТ. Решением этой проблемы является создание экспертных центров и широкое внедрение российских клинических рекомендаций и алгоритмов диагностики аксиального поражения у больных ПсА.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 May;14(5):405-417. doi: 10.1080/1744666X.2018.1468252. Epub 2018 Apr 30.
- Gladman DD. Axial Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Apr 28;23(6):35. doi: 10.1007/s11926-021-00999-8.
- Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094. Epub 2018 Jul 1.
- Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориатическом артрите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):465-472. [Gubar' EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. Clinical and instrumental characteristics of spinal lesions in psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):465-472. (In Russ.)].
- Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):401-406. [Gubar' EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: data from real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2020;58(4):401-406. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации «Псориаз артропатический. Псориатический артрит». 2021. [Clinical recommendations "Psoriasis arthropathic. Psoriatic arthritis." 2021].
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis.

- Ann Rheum Dis.* 2017 Apr;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853. Epub 2016 Dec 2.
9. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, et al. Do axial psoriatic arthritis patients meet ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2022;81 (Suppl 1):1548.
10. Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ и др. Результаты неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с аксиальным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики (NiSaХРА). *Современная ревматология.* 2023;17(6):22-30.
- [Korotaeva TV, Gubar' EE, Loginova EYu, et al. Results of a non-interventional observational multicenter study of the management of patients with axial psoriatic arthritis in real-life clinical practice (NiSaХРА). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(6):22-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-22-30
11. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ и др. Сравнительная характеристика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением позвоночника. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(2):168-175.
- [Gubar' EE, Korotaeva TV, Dubinina TV, et al. Comparative characteristics of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with spinal injury. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2024;62(2):168-175. (In Russ.)].
12. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, et al. Axial psoriatic arthritis: Update on a long term prospective study. *J Rheumatol.* 2009 Dec;36(12):2744-50. doi: 10.3899/jrheum.090412. Epub 2009 Nov 2.
13. Wang W, Lee YH, Wei JC, Mease P. Similarities and differences between axial spondyloarthritis and axial psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2023 Mar;26(3):407-409. doi: 10.1111/1756-185X.14537. Epub 2023 Jan 16.
14. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Оценка возможности применения критериев аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита для диагностики поражения позвоночника при псориатическом артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):493-500.
- [Gubar' EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. Assessment of the possibility of applying the criteria of axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis for the diagnosis of spinal lesions in psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2023;61(4):493-500. (In Russ.)].
15. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: A modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Feb;55(2):221-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev296. Epub 2015 Aug 19.
16. Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Zur Rolle von HLA-B27 in der Pathogenese und Diagnostik der axialen Spondyloarthritis. *Z Rheumatol.* 2024 Mar;83(2):125-133. doi: 10.1007/s00393-023-01460-0. Epub 2023 Dec 19.
17. Arevalo Salaet M, Lopez-Medina C, et al. Association between HLA-B27 and peripheral spondyloarthritis phenotype: results from the ASAS perSpA study. *RMD Open.* 2022 Dec; 8(2):e002696. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002696.
18. 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.
19. Mease PJ, Reddy S, Ross S, et al. Evaluating the efficacy of biologics with and without methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *RMD Open.* 2024 Jan 31;10(1):e003423. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003423.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.10.2024/26.11.2024/29.11.2024

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Novartis Pharma. 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.

Conflict of interest statements: the article is sponsored by Novartis Pharma LLC. 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.

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>  
 Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>  
 Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>  
 Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>  
 Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>  
 Ильевский И.-Д.Ю. <https://orcid.org/0009-0007-7152-1216>  
 Иванова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>  
 Акулинушкина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9321-431X>  
 Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>  
 Матвейчук О.В. <https://orcid.org/0009-0005-1109-297X>  
 Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>  
 Баракат А.А. <https://orcid.org/0009-0003-1519-6325>  
 Королев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0228-9085>  
 Георгинова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>  
 Колотилина И.В. <https://orcid.org/0009-0009-4747-7205>  
 Марусенко И.М. <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>  
 Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>  
 Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>  
 Григориади Н.Е. <https://orcid.org/0009-0008-7415-6821>  
 Петров А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>  
 Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>  
 Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>  
 Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>  
 Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

## Ревматоидный артрит/Клиническая наука

Комбинация олокизумаба с метотрексатом:  
безопасность и эффективность за 106 недель терапии\*

Eugen Feist<sup>1,2</sup>, Roy M. Fleischmann<sup>3,4</sup>, Saeed Fatenejad<sup>5</sup>, Дарья Буханова<sup>6</sup>,  
Сергей Гришин<sup>6</sup>, София Кузькина<sup>6</sup>, Michael Luggen<sup>7</sup>, Евгений Насонов<sup>8,9</sup>,  
Михаил Самсонов<sup>6</sup>, Josef S. Smolen<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Больница «Хелиос» Фогельзанг/Гоммерн, Фогельзанг, Германия; <sup>2</sup>кафедра экспериментальной ревматологии Магдебургского университета им. Отто фон Герике, Магдебург, Германия; <sup>3</sup>Медицинский факультет Юго-Западного Техасского университета, Даллас, штат Техас, США; <sup>4</sup>Центр клинических исследований «Метроплекс», Даллас, штат Техас, США; <sup>5</sup>SFC Medica, LLC, Шарлотт, штат Северная Каролина, США; <sup>6</sup>ОА «Р-Фарм», Москва, Россия; <sup>7</sup>Медицинский факультет Университета Цинциннати, Цинциннати, штат Огайо, США; <sup>8</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>9</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; <sup>10</sup>Подразделение ревматологии, кафедра терапии №3 Венского медицинского университета, Вена, Австрия

<sup>1</sup>Sophie-v.-Boetticher-Straße 1, 39245 Gommern, Germany; <sup>2</sup>Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany; <sup>3</sup>5323 Harry Hines Blvd. Dallas, TX 75390, USA; <sup>4</sup>4800 West Campbell Road Richardson, TX 75080-3021, USA; <sup>5</sup>17349 Saranita Ln, Charlotte, NC, 28278, USA; <sup>6</sup>Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1; <sup>7</sup>231 Albert Sabin Way, ML 7501 Cincinnati, OH 45267-0563, USA; <sup>8</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>9</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2; <sup>10</sup>Spitalgasse 23, 1090 Wien, Austria

Адрес для корреспонденции: Professor Eugen Feist, Rheumatology and Clinical Immunology, HELIOS Fachklinik Vogelsang/Gommern, Vogelsang, Sachsen-Anhalt, Germany; Eugen.Feist@helios-gesundheit.de

Ответственный редактор: David S. Pisetsky

Дополнительный вспомогательный материал опубликован только онлайн: <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225473>

© Авторские права сохранены за автором/авторами (или их работодателями) 2024. Повторное использование разрешается согласно условиям CC BY-NC. Повторное использование в коммерческих целях не разрешается. См. права и разрешения. Опубликовано BMJ от имени EULAR.

**Цель** — описать долгосрочную безопасность и переносимость олокизумаба (ОКЗ) в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на основании единого пула данных рандомизированных клинических исследований с последующим периодом открытого продолжения терапии (ОПТ).

**Методы.** Были проанализированы кумулятивные данные, полученные в трех основных предшествующих исследованиях III фазы с последующим общим периодом ОПТ. Оцениваемые параметры безопасности включали возникающие во время лечения нежелательные явления (НЯ), серьезные НЯ (СНЯ), НЯ, представляющие особый интерес, а также результаты лабораторных анализов. Для оценки эффективности определяли частоту ответа по ACR20/50/70, снижения DAS28-СРБ <3,2, ремиссии и низкой активности заболевания по CDAI, ремиссии и низкой активности по SDAI, снижения HAQ-DI на 0,22 и ремиссии по булевым критериям 2.0.

**Результаты.** В общей сложности 2304 пациента получили ОКЗ в комбинации с МТ в режиме либо 1 раз в 2 нед, либо 1 раз в 4 нед. Частота НЯ на 100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и ОКЗ 1 раз в 4 нед составила соответственно 9,57 и 9,13 для СНЯ; 2,95 и 2,34 для серьезных инфекций; 0,09 и 0,05 для случаев перфорации желудочно-кишечного тракта; 0,58 и 0,83 для значимых сердечно-сосудистых НЯ; 0,45 и 0,50 для злокачественных новообразований. Повышения частоты каких-либо НЯ на протяжении 106 нед терапии не выявлено. При изучении лабораторных параметров наблюдаемые изменения носили ожидаемый характер, в частности, включали нейтропению, повышение уровня печеночных ферментов и липидов в крови. Частота клинических ответов во время ОПТ оставалась стабильной.

**Заключение.** При применении ОКЗ в комбинации с МТ в течение длительного времени безопасность и переносимость остаются на прежнем уровне. Эффективность ОКЗ сохранялась вплоть до недели 106. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения ОКЗ в качестве одного из методов терапии пациентов с активным РА.

**Контакты:** Eugen Feist; [Eugen.Feist@helios-gesundheit.de](mailto:Eugen.Feist@helios-gesundheit.de)

\*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. Correction November 01, 2024: Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225473corr> Публикуется с разрешения ООО «Контент Эд Нэт», обладающего правами на републикацию статьи.

Для ссылки: Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, Буханова Д, Гришин С, Кузькина С, Luggen M, Насонов Е, Самсонов М, Smolen JS. Комбинация олокизумаба с метотрексатом: безопасность и эффективность за 106 недель терапии. Современная ревматология. 2024;18(6):21–35. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-21-35

*Rheumatoid arthritis/Clinical Science*  
**Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment**  
**Eugen Feist<sup>1,2</sup>, Roy M. Fleischmann<sup>3,4</sup>, Saeed Fatenejad<sup>5</sup>, Daria Bukhanova<sup>6</sup>,  
 Sergey Grishin<sup>6</sup>, Sofia Kuzkina<sup>6</sup>, Michael Luggen<sup>7</sup>, Evgeniy Nasonov<sup>8,9</sup>,  
 Mikhail Samsonov<sup>6</sup>, Josef S. Smolen<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>Rheumatology and Clinical Immunology, HELIOS Fachklinik Vogelsang/Gommern, Vogelsang, Germany;

<sup>2</sup>Experimental Rheumatology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany;

<sup>3</sup>Medicine University of Texas Southwestern, Dallas, Texas, USA; <sup>4</sup>Metroplex Clinical Research Center, Dallas, Texas, USA; <sup>5</sup>SFC Medica, LLC, Charlotte, North Carolina, USA; <sup>6</sup>R-Pharm JSC, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA; <sup>8</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>9</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>10</sup>Division of Rheumatology, Department of Medicine 3, Medical University of Vienna, Wien, Austria

<sup>1</sup>Sophie-v.-Boetticher-Straße 1, 39245 Gommern, Germany; <sup>2</sup>Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany;

<sup>3</sup>5323 Harry Hines Blvd. Dallas, TX 75390, USA; <sup>4</sup>4800 West Campbell Road Richardson, TX 75080-3021, USA;

<sup>5</sup>17349 Saranita Ln, Charlotte, NC, 28278, USA; <sup>6</sup>111, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119421, Russia;

<sup>7</sup>231 Albert Sabin Way, ML 7501 Cincinnati, OH 45267-0563, USA; <sup>8</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>9</sup>8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>10</sup>Spitalgasse 23, 1090 Wien, Austria

**Objective.** To report long-term safety and tolerability of olokizumab (OKZ) in combination with methotrexate (MTX) in subjects with active rheumatoid arthritis (RA), using pooled data from three randomised clinical trials (RCT) followed by open-label extension (OLE) study.

**Methods.** Cumulative data from three phase 3 core trials and their OLE were analysed. Safety variables assessed included treatment-emergent adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), AEs of special interest and laboratory results. Efficacy assessments included ACR20/50/70 responses, Disease Activity Score 28 (C-reactive protein) <3.2, CDAI remission and low disease activity (LDA), SDAI remission and LDA, HAQ-DI decrease of 0.22 unit and Boolean 2.0 remission.

**Results.** A total of 2304 patients received OKZ in combination with MTX either once every 2 weeks or once every 4 weeks. Event rates per 100 patient-years in OKZ every 2 weeks and OKZ every 4 weeks, respectively, were 9.57 and 9.13 for SAEs; 2.95 and 2.34 for serious infections; 0.09 and 0.05 for gastrointestinal perforations; 0.58 and 0.83 for major adverse cardiovascular events; and 0.45 and 0.50 for malignancies. No increase in the rate of any AE was observed over 106 weeks of treatment. The evaluation of laboratory variables demonstrated the expected changes, like neutropenia, elevation of liver enzymes and blood lipids. Clinical response rates remained stable during the OLE.

**Conclusion.** The long-term safety and tolerability of OKZ in combination with MTX remained stable. The efficacy of OKZ was maintained through week 106. These findings support OKZ as a treatment option for patients with active RA.

**Contact:** Eugen Feist; [Eugen.Feist@helios-gesundheit.de](mailto:Eugen.Feist@helios-gesundheit.de)

**For reference:** Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, Bukhanova D, Grishin S, Kuzkina S, Luggen M, Nasonov E, Samsonov M, Smolen JS. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):21–35. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-21-35

#### Что известно по данному вопросу

Эффективность олокизумаба (ОКЗ), ингибитора лиганда интерлейкина 6 (ИЛ6), установлена в трех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы у пациентов с ревматоидным артритом (РА) с недостаточным ответом на метотрексат (МТ) и ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО).

#### Какие дополнительные данные получены в этом исследовании

Данный анализ представляет собой всестороннее описание долгосрочной безопасности применения ОКЗ при РА.

ОКЗ в комбинации с МТ был в целом безопасен и хорошо переносился при использовании у пациентов с РА в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед подкожно (п/к) на протяжении 106 нед.

#### Как это исследование может повлиять на научные разработки, практические подходы к терапии или подготовку стандартов

ОКЗ – новый препарат для терапии РА, предназначенный как для пациентов, не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), так и для пациентов, у которых не достигнут ответ на иФНО. Долгосрочный профиль

безопасности определяется механизмом действия препарата — ингибированием ИЛ6. Это следует учитывать при лечении пациентов в будущем.

### Введение

ИЛ6 — плеiotропный цитокин, оказывающий провоспалительное действие. ИЛ6 связывается со своим рецептором и гликопротеином 130 (gp130) на поверхности большинства клеток. Образование данного тримера вызывает передачу провоспалительного сигнала через клеточную мембрану. Продемонстрирована эффективность ГИБП, мишенями которых являются рецептор ИЛ6 и связанный с ИЛ6 сигнальный путь при РА [1]. ОКЗ, представляющий собой гуманизованное моноклональное антитело, воздействует на лиганд ИЛ6 напрямую, ингибируя опосредованное ИЛ6 формирование тримера, которое является необходимым условием для передачи сигнала; этот механизм отличается от непрямого действия путем ингибирования рецептора ИЛ6, которое имеет место при назначении ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6), зарегистрированных на данный момент для лечения РА [2].

ОКЗ в комбинации с МТ изучался в программе клинических исследований III фазы CREDO, в которую вошли три рандомизированных двойных слепых многоцентровых 24-недельных исследования — как плацебо-контролируемых, так и с активным контролем. ОКЗ уменьшал выраженность объективных проявлений и жалоб при РА, а также улучшал функциональный статус и качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с умеренной и высокой активностью РА, рефрактерных к МТ (CREDO 1 — NCT02760368 и CREDO 2 — NCT02760407) или иФНО (CREDO 3 — NCT02760433). Кроме того, ОКЗ в комбинации с МТ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед превосходил плацебо и по крайней мере не уступал адалимумабу (АДА) [2, 3].

Пациенты, участвовавшие в основных предшествующих двойных слепых РКИ, могли продолжить терапию ОКЗ в рамках исследования открытого продолжения терапии (ОПТ) CREDO 4 (NCT03120949, с 4 июля 2017 г. по 1 сентября 2021 г.). В этом отчете описаны данные долгосрочной безопасности и эффективности ОКЗ, объединенные в общий пул в рамках всех исследований III фазы, что позволяет получить информацию, важную для будущей клинической практики, поскольку в тех случаях, когда препарат оказывается эффективным, терапия обычно продолжается на протяжении многих лет.

### Методы

#### Популяция пациентов

В основные предшествующие РКИ включали взрослых пациентов с активным РА с недостаточным ответом на МТ, другой традиционный синтетический базисный противовоспалительный препарат (сБПВП) или иФНО. Пациентам, завершившим 24-недельный период терапии, предлагали продолжить лечение ОКЗ в рамках ОПТ. Критерии включения/невключения основных предшествующих исследований были описаны ранее [2, 3].

#### Дизайн исследования

В рамках основных предшествующих РКИ, в зависимости от конкретного протокола, пациенты, у которых не был достигнут ответ на МТ или иФНО, были рандомизированы для проведения п/к инъекций ОКЗ 1 раз в 2 нед, ОКЗ 1 раз в 4 нед, плацебо (CREDO 1, 2, 3) или АДА 1 раз в 2 нед

(CREDO 2). На неделе 16 исследования CREDO 3 все пациенты в группе плацебо были рандомизированы повторно для проведения терапии ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед.

Пациенты, завершившие основные предшествующие РКИ и давшие согласие на участие в ОПТ, либо продолжали терапию ОКЗ в прежнем режиме, либо на неделе 24 были рандомизированы повторно для перехода с АДА или плацебо на один из двух режимов ОКЗ. Открытое продолжение терапии включало 82 нед лечения с последующим 20-недельным периодом наблюдения за безопасностью (дополнительный рис. S1, доступный онлайн).

#### Оценка безопасности

Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), кодируемых с помощью Медицинского словаря для регуляторной деятельности (версия 25.1), а также анализ отклонений лабораторных показателей. К НЯ, представлявшим особый интерес, отнесены инфекции и серьезные инфекции, злокачественные новообразования, повышение уровня липидов, системные инъекционные реакции и реакции гиперчувствительности, случаи перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистые события, цитопении, потенциальная гепатотоксичность, реакции в области инъекций, демиелинизирующие явления со стороны периферической или центральной нервной системы, аутоиммунные нарушения и венозные тромбозы (ВТЭ). Потенциальная гепатотоксичность определялась как повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) >3 верхних границ нормы (ВГН) и регистрировалась в качестве СНЯ в следующих случаях: АЛТ или АСТ от >3 до ≤5 ВГН в сочетании с клиническими симптомами, которые, по оценке исследователя, были связаны с повреждением печени; АЛТ или АСТ >5 ВГН на протяжении ≥2 нед, независимо от уровня общего билирубина или имеющейся симптоматики; АЛТ >8 ВГН в любой момент времени, а также АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН (подробнее в дополнительных материалах, с. 4).

Представлявшие особый интерес лабораторные параметры включали отклонение уровня креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина, гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, числа тромбоцитов, нейтрофилов, положительные результаты теста на *Mycobacterium tuberculosis*, а также увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

За определение значимых сердечно-сосудистых НЯ отвечали независимый комитет по мониторингу безопасности препарата и комитет стандартизированной оценки сердечно-сосудистых явлений.

#### Клинический ответ

Оценка эффективности включала регистрацию ответа по ACR20/50/70 (20%, 50% и 70% ответ по критериям American College of Rheumatology), снижения DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ) <3,2, ремиссии и низкой активности заболевания по CDAI (Clinical Disease Activity Index), ремиссии и низкой активности заболевания по SDAI (Simplified Disease Activity Index), значимые изменения (снижение на >0,22) по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и ремиссию по булевым критериям 2.0 [4] (табл. S1 в дополнительном материале, представленном онлайн). Эти

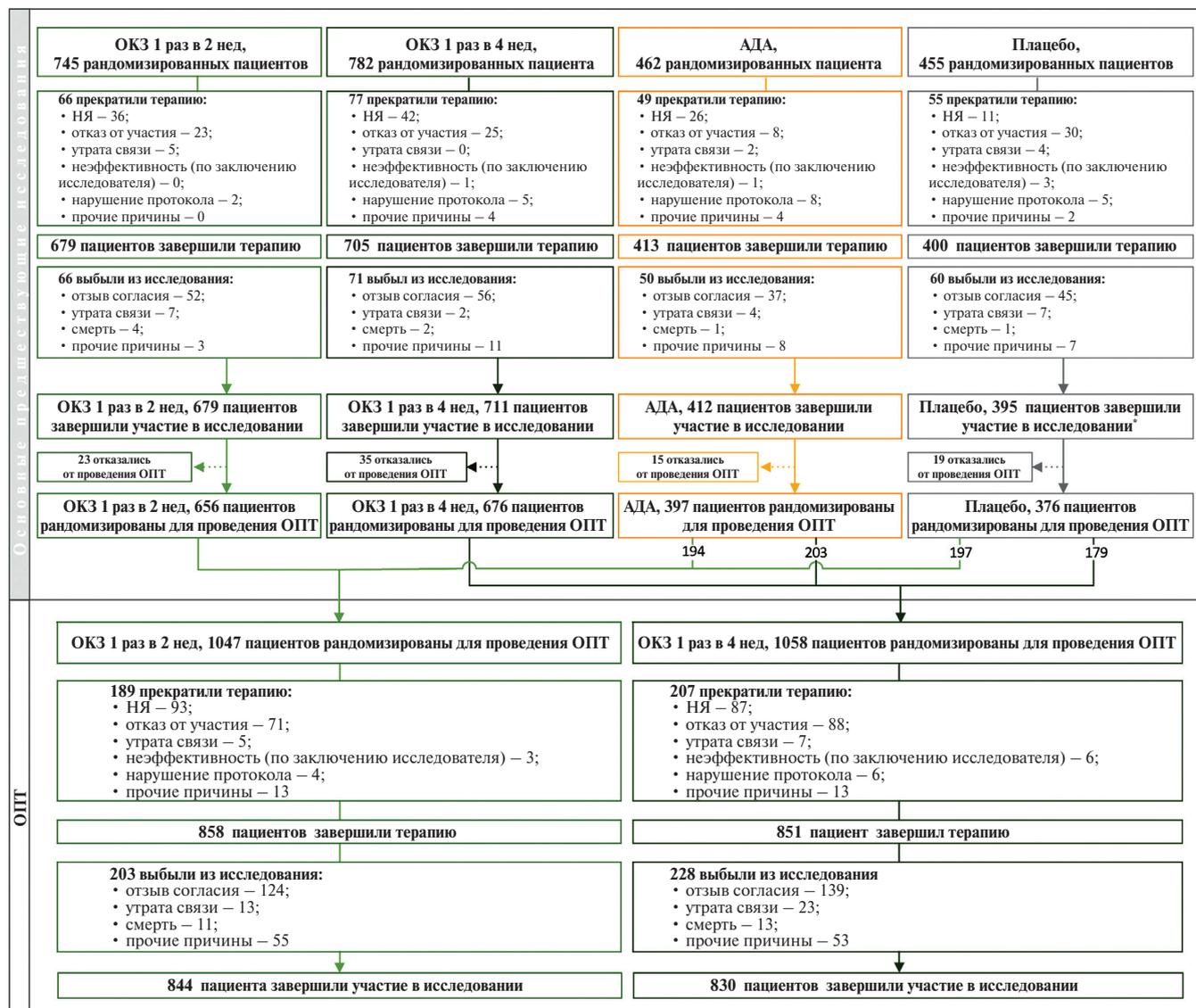


Рис. 1. Распределение пациентов. \* – 32 пациента были рандомизированы повторно для проведения терапии ОКЗ 1 раз в 2 нед и 26 пациентов – для проведения терапии ОКЗ 1 раз в 4 нед в рамках исследования CREDO 3 на неделе 16  
 Fig. 1. Patient disposition. \*32 patients were re-randomised to OKZ every 2 weeks and 26 patients to OKZ every 4 weeks in CREDO3 study at week 16

оценки проводились в соответствии с рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по представлению данных исследований продолжения терапии [5].

**Статистический анализ**

Анализ данных безопасности и эффективности выполнялся с использованием описательной статистики, при этом статистического сравнения между терапевтическими группами не проводилось.

Популяция оценки безопасности включала всех участников, получивших по крайней мере одну дозу ОКЗ. Анализ пациентов проводился в соответствии с фактически полученной терапией: 1) ОКЗ 1 раз в 2 нед (ОКЗ 1 раз в 2 нед во время РКИ или ОПТ либо и в том, и в другом периоде), 2) а также ОКЗ 1 раз в 4 нед (ОКЗ 1 раз в 4 нед во время РКИ или ОПТ либо и в том, и в другом периоде). В качестве исходных значений параметров безопасности использовались последние значения до первого введения ОКЗ.

Данные о НЯ были представлены в виде количества НЯ и частоты развития НЯ с коррекцией по объему применения препарата, что определялось как число НЯ на 100 пациенто-лет продолжительности наблюдения. Общая продолжительность наблюдения определялась как интервал от первого введения до последней оценки безопасности. При подсчете скорректированных по объему применения препарата значений частоты НЯ в качестве знаменателя выступала общая продолжительность наблюдения. Объем применения препарата рассчитывался как дата последнего введения минус дата первого введения плюс 14/28 дней для режимов терапии 1 раз в 2 нед/4 нед независимо от внеплановых случаев приостановки терапии.

Анализ оценок эффективности проводился в популяции «согласно назначенному лечению» (Intention-to-treat population, ИТТ), включавшей всех рандомизированных пациентов в РКИ, и по группам, в которые пациенты были рандомизированы ис-

Таблица 1. Характеристика пациентов  
Table 1. Demographics and other baseline characteristics

Показатель	ОКЗ 1 раз в 2 нед	ОКЗ 1 раз в 4 нед	АДА	Плацебо
Число рандомизированных пациентов	745	782	462	455
Возраст, годы, М±σ	53,1±12,0	52,9±12,1	54,3±12,3	53,8±12,0
Возраст, годы (минимум—максимум)	19,0–84,0	20,0–83,0	19,0–78,0	23,0–88,0
Женщины, n (%)	590 (79,2)	626 (80,1)	363 (80,3)	365 (80,2)
Раса, n (%):				
азиатская	16 (2,1)	9 (1,2)	4 (0,9)	8 (1,8)
негроидная или афроамериканцы	31 (4,2)	26 (3,3)	23 (5,0)	12 (2,6)
европеоидная	635 (85,2)	687 (87,9)	385 (83,3)	398 (87,5)
прочая/смешанная	63 (8,5)	60 (7,7)	50 (10,8)	37 (8,1)
Этническая принадлежность, n (%):				
латиноамериканцы	239 (32,1)	260 (33,2)	174 (37,7)	127 (27,9)
нелатиноамериканцы	506 (67,9)	522 (66,8)	288 (62,3)	328 (72,1)
Длительность РА, годы, М±σ	8,5±8,1	8,5±7,7	7,4±7,5	7,8±7,4
Доза МТ, мг*, М±σ	16,7±3,9	16,9±3,9	17,3±4,0	16,7±3,9
Непереносимость доз МТ ≥15 мг/нед, n (%)	102 (13,7)	100 (12,8)	46 (10,0)	60 (13,2)
Системное применение ГК, n (%)	415 (55,7)	424 (54,2)	256 (55,4)	236 (51,9)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М±σ	28,3±6,2	28,4±6,2	28,5±6,2	28,0±6,0
СРБ, мг/л,† М±σ	20,2±21,6	19,8±20,7	18,6±18,5	20,1±22,2
ЧБС‡, М±σ	24,4±12,5	23,8±12,5	23,9±12,7	23,8±12,4
ЧПС‡, М±σ	15,1±7,4	15,6±8,3	15,5±8,0	15,5±8,4
DAS28-СРБ, М±σ	5,93±0,82	5,91±0,82	5,88±0,87	5,94±0,87
CDAI, М±σ	40,2±11,3	40,1±11,1	39,8±12,0	40,5±11,6
SDAI, М±σ	42,2±11,6	42,1±11,5	41,6±12,4	42,4±12,2
HAQ-DI, М±σ	1,74±0,55	1,70±0,58	1,72±0,57	1,74±0,58
ООЗБ по ВАШ, мм, М±σ	67,6±19,6	67,4±19,5	66,7±21,0	68,8±18,6
Боль по ВАШ, мм, М±σ	68,6±19,6	67,6±20,1	66,8±21,5	67,5±20,0
ООЗВ по ВАШ, мм, М±σ	66,8±16,1	66,6±15,9	65,2±17,1	66,9±15,6
Утомляемость по FACIT, М±σ	26,8±10,3	27,1±10,1	27,4±11,3	21,1±9,6

**Примечание.** \* – 100 пациентов получали МТ. † – ВГН составляет 6 мг/л. ‡ – оценка проводилась на основании подсчета по 66–68 суставам. ГК – глюкокортикоиды; ИМТ – индекс массы тела; ООЗБ – общая оценка активности заболевания больным; ООЗВ – общая оценка активности заболевания врачом; FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) – шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

ходно. Анализ выполнялся в следующих группах: 1) ОКЗ 1 раз в 2 нед (пациенты, получавшие ОКЗ 1 раз в 2 нед во время РКИ и ОПТ); 2) ОКЗ 1 раз в 4 нед (пациенты, получавшие ОКЗ 1 раз в 4 нед во время РКИ и ОПТ); 3) АДА (пациенты, получавшие АДА во время РКИ и ОКЗ во время ОПТ); 4) плацебо (пациенты, получавшие плацебо во время РКИ и ОКЗ во время ОПТ). В зависимости от интервала между введениями ОКЗ пациенты из групп АДА и плацебо были отнесены к группе с тем или иным режимом дозирования ОКЗ (рис. 1). Исходными параметрами эффективности являлись первоначальные исходные значения, полученные в РКИ. При пропуске промежуточных данных подставляли соответствующие значения из ближайших

визитов. Пациенты, выбывшие из исследования или не перешедшие в ОПТ, считались не достигшими ответа. Кроме того, проводился анализ эффективности, основанный на популяции завершивших исследование, включавшей пациентов, у которых были доступны данные на момент выполнения анализа (согласно фактическим наблюдениям). Подтверждающего анализа параметров эффективности не проводилось.

## Результаты

### Распределение пациентов

Всего в рамках основных предшествующих РКИ было рандомизировано 2444 пациента (см. дополнительную таблицу S2,

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. НЯ  
Table 2. Summary of adverse events

Показатель	ОКЗ 1 раз в 2 нед N=1150, 2235,68 пациенто-лет		ОКЗ 1 раз в 4 нед N=1154, 2178,44 пациенто-лет	
	n	частота НЯ на 100 пациенто-лет	n	частота НЯ на 100 пациенто-лет
По крайней мере одно НЯ	4947	221,28	4682	214,92
Отмена терапии вследствие НЯ	131	5,86	141	6,47
Повышение уровня АЛТ	17	0,76	19	0,87
Флегмона	5	0,22	8	0,37
Пневмония	6	0,27	7	0,32
Смерть	17	0,76	15	0,69
По крайней мере одно СНЯ	214	9,57	199	9,13
Распространенные СНЯ				
Инфекции и инвазии*	66	2,95	51	2,34
Лабораторные и инструментальные нарушения	15	0,67	21	0,96
Повышение уровня АЛТ	10	0,45	15	0,69
Повышение уровня АСТ	1	0,04	3	0,14
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	19	0,85	16	0,73
Остеоартрит	7	0,31	6	0,28
Распространенные серьезные инфекции				
Пневмония	8	0,36	9	0,41
Флегмона	5	0,22	10	0,46
Рожистое воспаление	5	0,22	6	0,28
Сепсис	5	0,22	1	0,05
Острый пиелонефрит	2	0,09	2	0,09
НЯ, представлявшие особый интерес	2524	112,90	2357	108,20
Инфекции	1016	45,44	978	44,89
Цитопении	540	24,15	486	22,31
Повышение уровня липидов в крови	334	14,94	260	11,94
Системные инъекционные реакции	224	10,02	230	10,56
Потенциальная гепатотоксичность	150	6,71	154	7,07
Реакции в области инъекций	213	9,53	196	9,00
Аутоиммунные нарушения	65	2,91	71	3,26
Опportunистические инфекции	25	1,12	26	1,19
Злокачественные новообразования	10	0,45	11	0,50
Базальноклеточная карцинома	1	0,04	3	0,14
Перфорации ЖКТ	2	0,09	1	0,05
Демиелинизирующие явления со стороны периферической или центральной нервной системы	1	0,04	0	0,00
Лабораторные отклонения				
Повышение уровня билирубина	24	1,07	27	1,24
Повышение уровня креатинина	20	0,89	21	0,96
Положительный результат теста на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14	0,94	21	0,64
Снижение уровня гемоглобина	11	0,49	16	0,73
Увеличение АЧТВ	3	0,13	12	0,55
По крайней мере одно потенциальное значимое сердечно-сосудистое НЯ	13	0,58	18	0,83
Количество смертельных исходов по любой причине	17	0,76	15	0,69
Сердечно-сосудистые причины смерти	1	0,04	7	0,32
Причины смерти, не связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями	13	0,58	7	0,32
Летальный исход по неустановленной причине	3	0,13	1	0,05
Инфаркт миокарда без смертельного исхода	2	0,09	3	0,14
Инсульт без смертельного исхода – любые категории/ТИА	6	0,27	6	0,28

Показатель	ОКЗ 1 раз в 2 нед N=1150, 2235,68 пациенто-лет		ОКЗ 1 раз в 4 нед N=1154, 2178,44 пациенто-лет	
	n	частота НЯ на 100 пациенто-лет	n	частота НЯ на 100 пациенто-лет
Процедуры коронарной реваскуляризации без смертельного исхода	1	0,04	2	0,09
ВТЭ	11	0,58	7	0,37
Нарушения со стороны глаз	1	0,04	0	0
Окклюзия вены сетчатки	1	0,04	0	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	5	0,22	2	0,09
Тромбоэмболия легочной артерии	5	0,22	2	0,09
Нарушения со стороны сосудов	6	0,31	6	0,28
Тромбоз глубоких вен	3	0,13	2	0,09
Посттромботический синдром	0	0	1	0,05
Тромбофлебит	1	0,09	1	0,05
Венозный тромбоз	1	0,04	0	0
Тромбоз вен конечности	1	0,04	2	0,09

Примечание. N – количество участников. \* – дозозависимые СНЯ. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

доступную онлайн). Из них 2104 (86,1%) было включено в ОПТ и 1709 (69,9%) завершили ОПТ (см. рис. 1). Всего у 396 пациентов (16,2% первоначально рандомизированных) терапия была прекращена во время ОПТ: у 180 (7,4%) – вследствие НЯ, у 159 (6,5%) – по решению пациента, у 12 (0,5%) – в связи с утратой связи, у 9 (0,4%) – вследствие неэффективности, у 10 (0,4%) – из-за нарушения протокола и у 26 (1,1%) – по другим причинам.

Всего 2304 пациента получали ОКЗ 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед в комбинации с МТ. Общий объем применения ОКЗ составил 3625 пациенто-лет при средней продолжительности терапии 1,6 года (максимум – 2,4 года). Объем применения составил 1839,5 пациенто-лет для режима введения ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1785,8 пациенто-лет для режима введения ОКЗ 1 раз в 4 нед.

Демографические и клинические характеристики были сопоставимыми в разных группах ОКЗ (табл. 1; дополнительная таблица S3, доступная онлайн).

#### Безопасность НЯ

Всего НЯ отмечены у 1873 пациентов в группах ОКЗ (82,1% – в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед; 80,5% – в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед), а частота их развития на 100 пациенто-лет составила 221,28 в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 214,92 в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (табл. 2). Терапия ОКЗ была прекращена вследствие НЯ у 257 пациентов (соответственно в 11,2 и 12,0% случаев; см. рис. 1). Частота НЯ, приведших к отмене терапии, составила 5,86/100 пациенто-лет и 6,47/100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно. Среди наиболее распространенных НЯ, приведших к отмене терапии, было повышение уровня АЛТ, флегмона и пневмония (см. табл. 2).

Наиболее часто отмечавшиеся НЯ относились к системно-органному классу «инфекции и инвазии»: частота развития НЯ составила 45,44/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 44,89/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Частота развития оппортунистических инфекций достигала 1,12/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1,19/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (см. табл. 2). Частота развития инфекций в период ОПТ была такой же, различий

между группами не отмечено (рис. 2). Частота инфекций была сходной в основных предшествующих исследованиях и в ОПТ (дополнительная табл. S4, доступная онлайн). Из 51 случая оппортунистических инфекций 48 были вызваны вирусом *Varicella zoster* (ни один из них не был диссеминированным и не затрагивал более одного дерматома), было также 3 случая легочного туберкулеза, развившегося у получавших ОКЗ пациентов с исходно отрицательным результатом квантиферонового теста, проживавших в эндемичных по туберкулезу регионах.

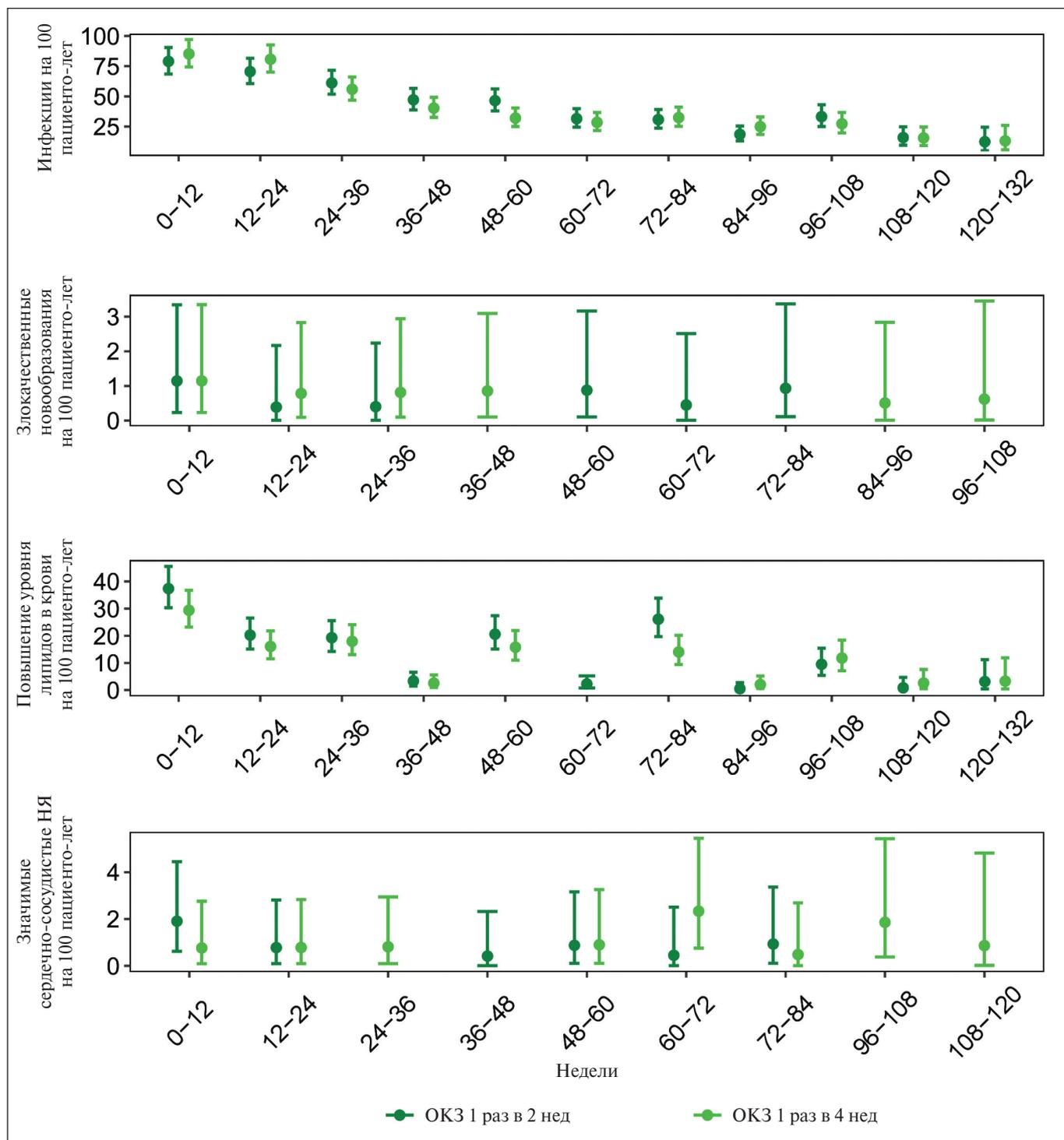
Частота развития системных инъекционных реакций была сходной и составила 10,02/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 10,56/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Имел место 1 случай анафилактической реакции в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (во время основного предшествующего РКИ). Частота реакций в области инъекций была сравнима при использовании ОКЗ в обоих режимах дозирования: 9,53/100 пациенто-лет при введениях 1 раз в 2 нед и 9,00/100 пациенто-лет при введениях 1 раз в 4 нед.

Скорректированная по объему применения частота развития аутоиммунных нарушений составила 2,91/100 и 3,26/100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно (см. табл. 2); в основном эти нарушения представляли собой обострения РА, ревматоидные узелки и псориаз.

Злокачественные новообразования отмечались у 10 (0,9%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 11 (1,0%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед; частота их составила соответственно 0,45 и 0,50 на 100 пациенто-лет (см. табл. 2). Каких-либо необычных типов злокачественных новообразований или тенденции к преобладанию каких-либо опухолей не наблюдалось.

Случаи перфорации ЖКТ отмечены у 2 пациентов при назначении ОКЗ 1 раз в 2 нед, и у 1 пациента при режиме дозирования ОКЗ 1 раз в 4 нед (см. табл. 2). Из этих пациентов 2 получали сопутствующую терапию ГК и у 1 в анамнезе имелся дивертикулит.

Демиелинизирующие явления со стороны периферической или центральной нервной системы встречались редко; отмечен 1 случай энцефаломиелита в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед.

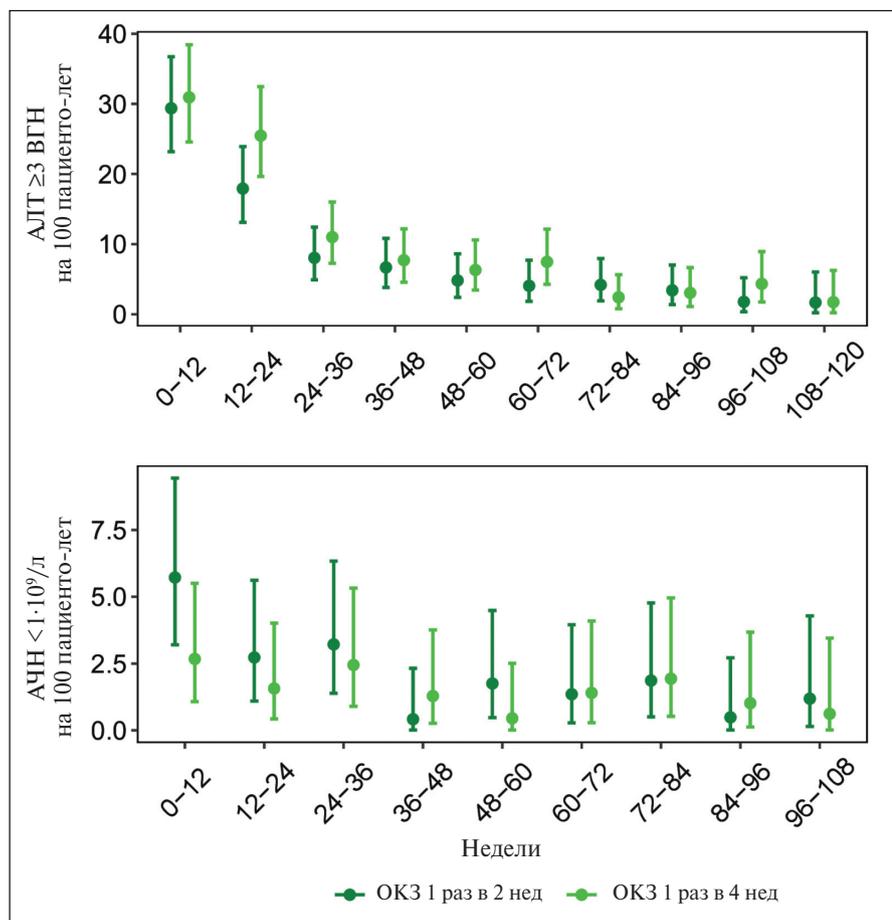


**Рис. 2.** Скорректированная по объему применения препарата частота НЯ по 12-недельным интервалам ( $\pm 95\%$  доверительный интервал, ДИ): инфекции, злокачественные новообразования, повышение уровня липидов крови, значимые сердечно-сосудистые НЯ  
**Fig. 2.** Exposure-adjusted rate of AEs by 12-week interval: infection, malignancies, MACE. AEs, adverse events; MACE, major adverse cardiac event

**СНЯ**

СНЯ зарегистрированы у 317 (13,8%) пациентов, частота их составила 9,57/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 9,13/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед во время РКИ + ОПТ. Наиболее часто СНЯ относились к классам

«инфекции и инвазии», «лабораторные и инструментальные данные» (в основном в связи с повышением уровня АЛТ), а также «нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани» (главным образом обусловленные госпитализациями по поводу эндопротезирования суставов



**Рис. 3.** Скорректированная по объему применения препарата частота лабораторных отклонений ( $\pm 95\%$  ДИ) по 12-недельным интервалам: АЛТ  $\geq 3$  ВГН и АЧН  $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$

**Fig. 3.** Exposure-adjusted rate of laboratory abnormalities by 12-week interval:

ALT  $\geq 3 \cdot \text{ULN}$  and ANC  $< 1 \cdot 10^9/\text{L}$ . ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; ANC, absolute neutrophil count; OKZ, olokizumab

при их прогрессирующем повреждении у пациентов с остеоартритом, согласно заключению лечащих врачей). Частота серьезных инфекций была сходной при назначении ОКЗ 1 раз в 2 нед (2,95/100 пациенто-лет) и 1 раз в 4 нед (2,34/100 пациенто-лет). Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония (0,36/100 в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 0,41/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед), флегмона (0,22/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 0,46/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед) и рожистое воспаление (0,22/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 0,28/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед; см. табл. 2). У пациентов, переведенных с АДА на ОКЗ 1 раз в 4 нед, отмечалось небольшое увеличение частоты инфекций во время первых 12 нед после смены терапии (дополнительная табл. S4, доступная онлайн).

#### Смертельные исходы

Частота смертельных исходов была сходной в обеих группах пациентов, получавших препарат в различных дозах — 0,76/100 и 0,69/100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно (см. табл. 2). У пациентов, получавших ОКЗ, зафиксировано 32 случая смерти. Наиболее распространенными причинами смерти были инфекции (11 случаев), которые чаще встречались в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед,

а также значимые сердечно-сосудистые НЯ (8 случаев), которые чаще отмечались в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Частота случаев смерти была сходной на протяжении всех периодов этого исследования (дополнительный рис. S2, доступный онлайн).

#### Значимые сердечно-сосудистые НЯ

Количество пациентов со значимыми сердечно-сосудистыми НЯ, подтвержденными при стандартизированной оценке, составило 11 (1,0%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 17 (1,5%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Частота на 100 пациенто-лет равнялась соответственно 0,58 и 0,83. Отмечен 1 случай смерти от сердечно-сосудистых причин в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 7 — в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Прочие значимые сердечно-сосудистые НЯ в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и ОКЗ 1 раз в 4 нед включали 5 случаев инфаркта миокарда без смертельного исхода, 12 случаев инсульта без смертельного исхода и 3 случая коронарной реваскуляризации без смертельного исхода (см. табл. 2). Частота значимых сердечно-сосудистых НЯ оставалась неизменной за весь период лечения (см. рис. 2). Во время основных прешествующих исследований частота значимых сердечно-сосудистых НЯ составила 0,49 на 100 пациенто-лет при использовании плацебо и 0,91 на 100 пациенто-лет при назначении АДА.

#### Венозные тромбозы/тромбоэмболические явления

ВТЭ развивались с частотой 0,58/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 0,37/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Большинство этих явлений представляли собой тромбоз глубоких вен (см. табл. 2).

#### Лабораторные отклонения

Нейтропения различной степени тяжести имела у 413 (36,9%) и 378 (33,90%) пациентов в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно. Тромбоцитопения была выявлена у 130 (11,5%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 121 (10,6%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Прослеживалась тенденция к дозозависимости частоты развития цитопений (нейтропении, тромбоцитопении, лейкоцитопении и панцитопении) на 100 пациенто-лет: 24,15 — в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 22,31 — в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Зарегистрированы 3 случая нейтропении 4-й степени; однако лишь об 1 из них сообщалось как о СНЯ (с уменьшением до 1-й степени тяжести после отмены терапии) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед. Большинство случаев нейтропении разрешились спонтанно — отмена ОКЗ во время визитов по этой причине отмечена лишь у 16,8 и 15,6% пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед соответственно (дополнительная табл. S5, доступная онлайн). Частота развития нейтропении не возрастала по мере увеличения продолжительности терапии (рис. 3). Результаты дополнительного анализа показали от-

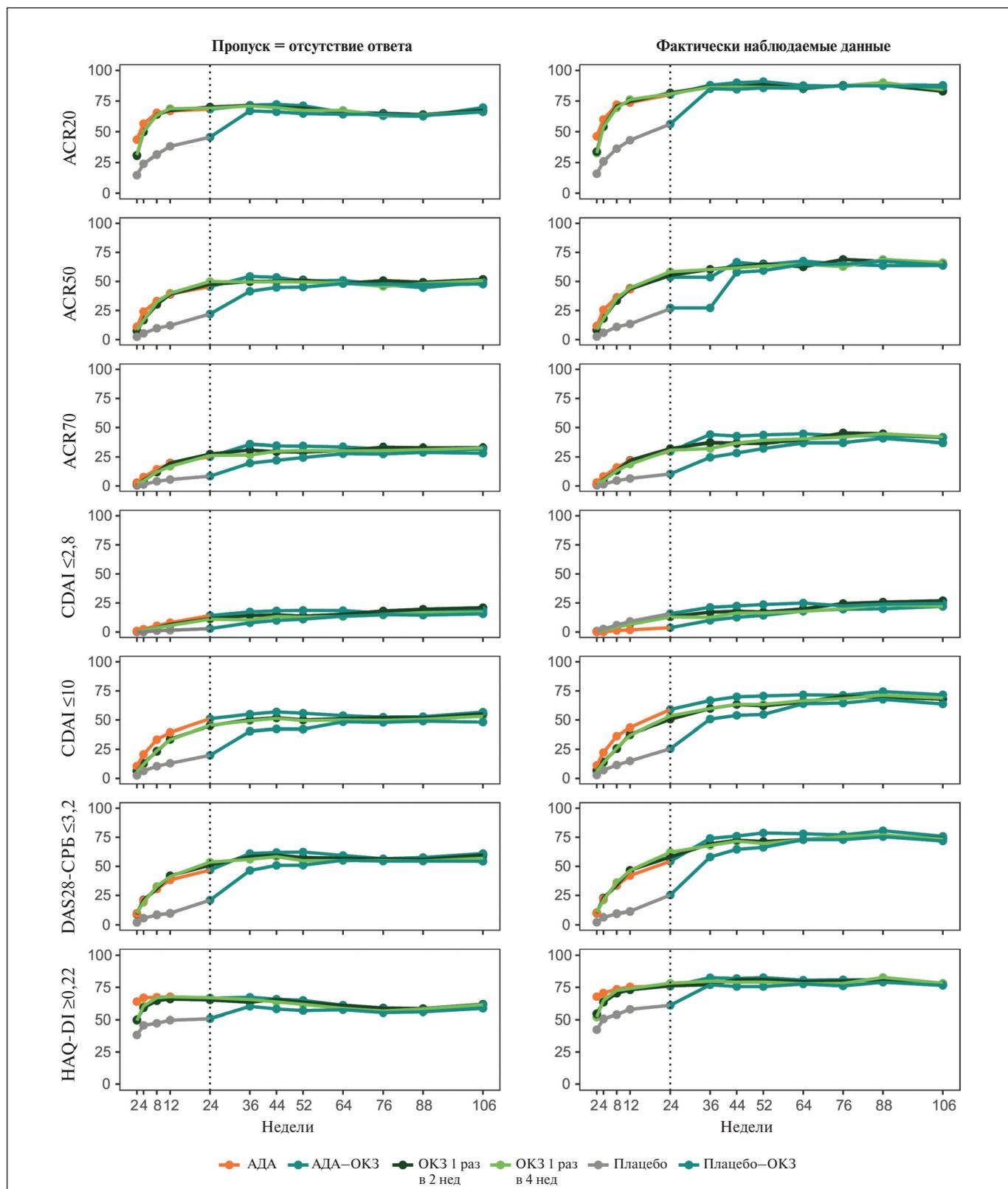


Рис. 4. Динамика ответов по результатам оценки эффективности

Fig. 4. Efficacy assessments response dynamics. ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumab; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; DAS-28, Disease Activity Score-28; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; OKZ, olokizumab

существование стойких случаев 3-й или 4-й степени тяжести; нейтропения 2-й степени была зарегистрирована лишь у 10 (7,6%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 9 (6,7%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед в течение 30 нед после выявления максимально выраженной нейтропении (визит 0; дополнительный рис. S3, доступный онлайн). Более подробная информация о сроках нормализации показателей и случаях отмены терапии вследствие цитопений приведена в дополнительной таблице S6, доступной онлайн.

Частота инфекций и серьезных инфекций была сходной у пациентов, имевших и не имевших нейтропению в любой момент исследования. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) было в пределах нормы на момент последней оценки (как правило, в течение 12 нед) до момента развития инфекции в большинстве случаев: в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед – 803/915 (87,8%), а в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед – 812/900 (90,2%). Не отмечалось увеличения доли пациентов с инфекциями после снижения числа нейтрофилов, а также корреляции между степенью нейтропении и числом инфекций (дополнительная табл. S7, доступная онлайн). Близкие результаты наблюдались и при оценке серьезных инфекций: значения АЧН оставались в норме на момент последнего измерения до возникновения серьезной инфекции в 51/56 (91,1%) и 37/41 (90,2%) случаях серьезных инфекций, развивающихся, как правило, в течение 12 нед после измерения АЧН. Частота случаев инфекций и серьезных инфекций была выше после снижения абсолютного числа лимфоцитов  $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  по сравнению с таковой при нормальном числе лимфоцитов или при его легком снижении (дополнительная табл. S8, доступная онлайн).

Повышение уровня АЛТ 3-й степени тяжести (от  $>5$  до 10 ВГН) наблюдалось в 19 (1,9%) случаях в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в 28 (2,8%) случаях в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (дополнительная табл. S9, доступная онлайн). Повышение уровня АЛТ  $>10$  ВГН (4-й степени) было выявлено у 3 (0,3%) пациентов при использовании каждого режима дозирования. Повышение уровня АСТ 3-й степени имело у 12 (1,2%) и 14 (1,4%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед соответственно. У 1 пациента в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед отмечалось повышение уровня АСТ  $>10$  ВГН (дополнительная табл. S9, доступная онлайн). Увеличение уровня АЛТ и АСТ не коррелировало с повышением концентрации билирубина (дополнительный рис. S4, доступный онлайн). Повышение уровня АЛТ  $>3$  ВГН, сопровождавшееся увеличением содержания билирубина ( $>2$  ВГН), наблюдалось в 2 случаях. У большинства пациентов с менее тяжелым нарушением функции печени повышенный уровень АЛТ снижался к следующему визиту после достижения максимального значения (дополнительный рис. S5, доступный онлайн). У 15 из 48 пациентов, имевших на момент визита 1 повышение уровня АЛТ 3-й или 4-й степени ( $>5,0$  ВГН), к следующему визиту отмечалось снижение концентрации АЛТ до нормальных значений, а у 22 пациентов – до уровня  $<3$  ВГН. Спустя два визита (средний срок – 74 дня) после достижения максимального уровня АЛТ его повышение 2-й степени отмечалось у 4 пациентов (2,2%), в то время как у других пациентов концентрация АЛТ была в норме или составляла  $<3$  ВГН (дополнительная табл. S10, доступная онлайн). У подавляющего большинства участников повышенный уровень АЛТ нормализовался при отмене МТ или коррекции его доз. Во время эпизодов повышения уровня АЛТ различной степени МТ отменялся или его доза снижалась у 337 пациентов:

у 178 (21,6%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 159 (20,2%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. ОКЗ был отменен вследствие гепатотоксичности у 31 (3,8%) пациента в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 26 (3,3%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (дополнительная табл. S11, доступная онлайн). Более подробная информация о нормализации уровней АЛТ/АСТ при их повышении  $>3$  ВГН и об отмене терапии в связи с этими явлениями приведена в дополнительной таблице S6, доступной онлайн. Корреляции между случаями повышения уровня АЛТ и ИМТ не выявлено.

НЯ в виде потенциальной гепатотоксичности развивались с одинаковой частотой при использовании обоих режимов дозирования – 6,71 и 7,07 на 100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно (см. табл. 2). Частота повышения уровня ферментов печени не увеличивалась со временем (см. рис. 3).

У 391 (17,4%) из общего числа рандомизированных пациентов исходное содержание гемоглобина было меньше нижней границы нормы (НГН). Его повышение до нормальных значений отмечалось у 173 (88,7%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 179 (91,3%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Исходно нормальное содержание гемоглобина имело у 1834 (81,7%) пациентов. Его уменьшение ниже НГН наблюдалось у 79 (8,5%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 94 (10,4%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (дополнительные рис. S6 и табл. S9, доступные онлайн).

Доли пациентов, у которых выявлены сдвиги уровня холестерина как ЛПНП, так и ЛПВП, а также концентрации триглицеридов, были сходными во всех группах ОКЗ. У 29,5 и 27,2% пациентов с низким уровнем ЛПВП наблюдалось его повышение до нормальных значений (дополнительная табл. S9, доступная онлайн). Такое НЯ, как повышение уровня липидов в крови, отмечалось с дозозависимой частотой: 14,94/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 11,94/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (см. табл. 2), при этом максимальная частота этого НЯ приходилась на первые 12 нед в основных РКИ (см. рис. 2). Средний уровень липопротеина (а) – Lp(a) – во время лечения снижался (дополнительная табл. S12, доступная онлайн).

Прочие лабораторные НЯ в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в группе ОКЗ 1 раз в 4 недели включали (частота на 100 пациенто-лет): повышение уровня креатинина (0,89 и 0,96 соответственно) и билирубина (1,07 и 1,24), снижение концентрации гемоглобина (0,49 и 0,73), положительные результаты теста на *Mycobacterium tuberculosis* (0,94 и 0,64), а также увеличение АЧТВ (0,13 и 0,55; см. табл. 2).

#### Клинический ответ

Результаты проведенных оценок продемонстрировали эффективность ОКЗ в качестве метода терапии активного РА; при этом у многих пациентов достигнуто как снижение активности РА, так и улучшение функционального статуса.

Частота клинического ответа при использовании обоих режимов дозирования ОКЗ была сопоставима. Во время терапии в рамках РКИ частота ответов по ACR20/50/70 в группах ОКЗ и АДА была выше, чем в группах плацебо, и эти ее значения оставались стабильными вплоть до недели 106 ОПТ. У пациентов, переведенных с плацебо, в течение 12 нед была достигнута частота ответов по ACR20 и ACR50, а также ответа по DAS28-СРБ, сходная с таковой у больных, изначально получавших ОКЗ и АДА (рис. 4). Частота ответа по ACR70, снижения HAQ-DI на 0,22, ремиссии и низкой активности

по CDAI у пациентов, переведенных с плацебо, не отличалась от таковой в группах ОКЗ через 24 нед. У пациентов также наблюдалось улучшение показателей эффективности при переводе с АДА на ОКЗ (см. рис. 4). Как и следовало ожидать, результаты оценки эффективности в популяции завершивших участие были лучше, чем в популяции ИТТ (см. рис. 4, дополнительная табл. S13, доступная онлайн). Следует отметить, что даже при использовании наиболее строгих методов оценки к моменту окончания ОПТ частота ответа по ACR70 стабилизировалась в диапазоне 28–41%, доля пациентов с низкой активностью заболевания по CDAI составила 48–69%, с ремиссией по CDAI – 15–27%, а с ремиссией по булевым критериям 2.0 – 15–25%, в зависимости от конкретных групп и анализов, что представляет собой весьма впечатляющий результат, учитывая предшествующий терапевтический анализ в этой популяции на основе общего пула данных (дополнительная таблица S13, доступная онлайн).

### Обсуждение

Данный отчет основан на анализе единого пула данных по безопасности и эффективности для применения ОКЗ в комбинации с МТ, изученного в трех РКИ III фазы и в долгосрочном исследовании ОПТ. Полученные данные продемонстрировали, что: 1) во время периода ОПТ не возникло новых проблем со стороны безопасности по сравнению с периодом РКИ; 2) во время периода ОПТ не выявлено новых проблем со стороны безопасности, которые не наблюдались бы ранее при применении других препаратов, ингибирующих связанный с ИЛ6 сигнальный путь [6, 7]. Как и при назначении тоцилизумаба и сарилумаба, наблюдались случаи инфекций, повышения уровня липидов, нейтропении, перфораций ЖКТ. Точно определить разницу в частоте развития этих НЯ в клинических исследованиях ОКЗ, тоцилизумаба и сарилумаба не представляется возможным, учитывая различия в их дизайне, характеристиках пациентов и сопутствующих заболеваниях, сроках проведения и др. Важно отметить, что при более длительном применении ОКЗ частота НЯ и СНЯ не увеличивалась, а новых проблем со стороны безопасности не выявлено. Частота НЯ, приведших к прекращению участия в исследовании, была сравнима с таковой при использовании других иИЛ6 [6, 8]. Вместе с тем, поскольку прямое ингибирование ИЛ6 представляет собой относительно новый механизм действия, для полного уточнения профиля безопасности требуется долгосрочное наблюдение.

Известно, что у пациентов с РА возрастает риск развития инфекций, а иммуносупрессивная терапия может дополнительно повышать этот риск [9, 10]. Наиболее частыми НЯ и СНЯ на фоне лечения ОКЗ были инфекции, при этом не отмечено различий между режимами терапии. В динамике не наблюдалось увеличения частоты и тяжести инфекций, изменения их характера. Частота развития серьезных инфекций (2,95/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 2,34/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед) была несколько ниже, чем при использовании тоцилизумаба (3,5–4,9/100 пациенто-лет) и сарилумаба (3,7/100 пациенто-лет) в комбинации с традиционными сБПВП [8, 11], и соответствовала таковой в долгосрочных исследованиях других ГИБП или таргетных сБПВП [12–14]. Это позволяет предполагать, что блокада лиганда ИЛ6, по-видимому, не увеличивает риск инфекций по сравнению с блокадой ИЛ6R.

Наиболее распространенными лабораторными отклонениями при назначении иИЛ6 являются снижение числа

нейтрофилов и повышение активности печеночных ферментов наряду с дислипидемией. Частота повышения уровня печеночных ферментов на фоне терапии ОКЗ, согласно данным ОПТ, сравнима с таковой при использовании сарилумаба [15]. Сходные данные получены при применении тоцилизумаба [16] (дополнительная табл. S14, доступная онлайн). Серьезные случаи повышения уровня АЛТ встречались редко. Нейтропения была относительно распространенным НЯ, при этом значимых различий между режимами терапии 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед не отмечалось, а частота ее развития соответствовала таковой в ранее опубликованных исследованиях сарилумаба [11, 17]. Показано, что ингибирование ИЛ6 влияет на миграцию нейтрофилов в костный мозг, при этом не воздействуя на функцию нейтрофилов, процессы их активации или апоптоза, поэтому связь между нейтропенией и развитием инфекций в условиях ингибирования ИЛ6 представляется маловероятной [11, 18–20]. Отсутствие связи между снижением числа нейтрофилов во время терапии ОКЗ и развитием инфекций подтверждает эту гипотезу.

Как установлено, при ингибировании ИЛ6 уровень гемоглобина возрастает у многих пациентов с РА и анемией, что подтверждено и результатами настоящего исследования: уровень гемоглобина нормализовался у большинства пациентов с исходно низким его значением. Это соответствует данным, полученным при использовании большинства других противовоспалительных препаратов; только ингибиторы Янус-киназ не уменьшают выраженность анемии при хронических заболеваниях [21–23], за исключением филлотиниба [24].

Хотя воспаление вызывает снижение уровня липидов, у пациентов с РА и сохраняющейся активностью заболевания повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [25]; данный феномен обозначается термином «липидный парадокс» [26], что отражает комплексный характер взаимодействия между липидами, липопротеинами и воспалительным процессом. Известно, что при назначении иИЛ6 у больных РА возрастает уровень как общего холестерина, так и холестерина ЛПНП в крови, однако это не сопровождается повышением риска значимых сердечно-сосудистых НЯ [27 28]. Частота развития значимых сердечно-сосудистых НЯ при РА составляет от 0,2 до 3,5 на 100 пациенто-лет [29]. В тщательно контролируемом исследовании сердечно-сосудистой безопасности тоцилизумаба по сравнению с этанерцептом не выявлено увеличения риска значимых сердечно-сосудистых НЯ при терапии иИЛ6 [30]. В объединенной базе данных частота значимых сердечно-сосудистых НЯ оставалась невысокой, при этом она не возрастала с течением времени, хотя повышение уровня липидов встречалось относительно часто, что соответствует данным о применении тоцилизумаба и сарилумаба при РА [8 11]. У пациентов, получавших тоцилизумаб, частота развития инсульта (0,19 на 100 пациенто-лет) и инфаркта миокарда (0,25 на 100 пациенто-лет) была сравнима с таковой при использовании ОКЗ (см. табл. 2) [7]. Как показал анализ объединенных данных исследований других иИЛ6, частота значимых сердечно-сосудистых НЯ у пациентов с РА составила 0,4–0,8 на 100 пациенто-лет [17, 31, 32].

Значимые сердечно-сосудистые НЯ несколько чаще возникали в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, что позволяет предполагать отсутствие дозозависимости у этих явлений. В основных предшествующих исследованиях ОКЗ частота значимых сер-

дечно-сосудистых НЯ у пациентов, получавших АДА и плацебо, была сходной с наблюдавшейся в обеих группах ОКЗ. Разница в отношении сердечно-сосудистой смертности могла быть обусловлена следующими причинами: различиями в семейном анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (который имеет определенное значение, но поиск соответствующих данных не проводился); различиями в контроле модифицируемых факторов риска (например, уровня гемоглобина А1с, артериального давления) или различиями в выраженности хронической болезни почек; потенциально также могло различаться и среднее количество факторов риска на 1 пациента в каждой группе. В целом смертность была сходной с наблюдаемой при использовании тоцилизумаба [8] или АДА [33], а также сравнима с таковой при назначении других новых препаратов для лечения РА (дополнительная таблица S15, доступна онлайн). Кроме того, учитывая сходство частоты значимых сердечно-сосудистых НЯ в двух группах ОКЗ, можно полагать, что различия в смертности могли быть обусловлены особенностями доступа к системе здравоохранения, но могли носить и случайный характер. Исследование CREDO 4 было завершено в условиях пандемии COVID-19, и некоторые значимые сердечно-сосудистые НЯ развивались во время пандемии, что могло повлиять на общую частоту этих явлений. Кроме того, отмечалось снижение уровня Lp(a), известного фактора риска возникновения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [34], что может говорить об уменьшении сердечно-сосудистого риска в условиях ингибирования ИЛ6 под воздействием ОКЗ.

Случаи перфорации ЖКТ — редкие и угрожающие жизни явления, наблюдаемые чаще у пациентов с РА, получающих ГК и нестероидные противовоспалительные препараты, а также препараты, вызывающие прямое или косвенное ингибирование сигнального пути ИЛ6 [35, 36]. Перфорации ЖКТ отмечены у 3 пациентов (0,09/100 и 0,05/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед соответственно), что совпадает с ранее описанной частотой развития перфораций ЖКТ при использовании тоцилизумаба (0,28/100 пациенто-лет) и сарилумаба (0,1/100 пациенто-лет).

Злокачественные новообразования встречались редко, при этом их частота на 100 пациенто-лет была сравнима с таковой для сарилумаба (0,6–0,7/100 пациенто-лет) и тоци-

лизумаба (1,4 и 0,7/100 пациенто-лет в зависимости от дозы) [8, 11]. Тромбоземболические явления также отмечались редко и с той же частотой, что и при назначении сарилумаба для лечения РА (0,4–0,8 на 100 пациенто-лет) [11, 17, 37].

Результаты настоящей работы продемонстрировали сохранение клинического ответа на ОКЗ на протяжении 106 нед терапии. К 12–24 нед применения ОКЗ наблюдалась схожая частота ответов по большинству параметров оценки эффективности (по ACR20/50, DAS28-CPB <3,2, CDAI ≤10 и ≤2,8) при сравнении групп терапии 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед, и эти значения сохранялись в дальнейшем. Эффективность у пациентов, переведенных с плацебо на ОКЗ, соответствовала эффективности, показанной в основных предшествующих исследованиях у пациентов, изначально получавших ОКЗ. Следует отметить тенденцию к сопоставимой частоте ответов, рассчитанной по принципу замены данных, согласно которому пропуски рассматривались как отсутствие ответа, и по методу анализа фактических наблюдаемых данных. Установлено, что комбинации всех ГИБП с МТ, включая и другие иИЛ6, превосходят по эффективности монотерапию ГИБП [2, 38–41] и таким комбинациям следует отдавать предпочтение согласно рекомендациям EULAR по лечению РА [42].

Данная работа имеет ряд ограничений. Она представляет собой анализ единой базы данных различных исследований с различными популяциями пациентов. Кроме этого, пациенты получали либо активную терапию сравнения, либо плацебо только в той части наблюдения, которая основана на РКИ, что исключает возможность проведения сравнительного анализа за период ОПТ. Результаты оценки безопасности носят наблюдательный характер, и их не представляется возможным напрямую сравнивать с данными исследований, обладающих достаточной статистической мощностью для оценки безопасности. Наконец, в отсутствие каких-либо исследований с прямым сравнением безопасности ОКЗ и других иИЛ6 такое сравнение неизбежно носит лишь предположительный характер.

#### Заключение

Результаты оценки безопасности при долгосрочной терапии ОКЗ соответствуют аналогичным данным, полученным при оценке его более краткосрочного использования, а также при применении иИЛ6 [8]. Эффективность ОКЗ сохранялась вплоть до недели 106.

#### Благодарность

Авторы выражают признательность Алине Егоровой (сотруднице компании «Р-Фарм») за поддержку в проведении статистического анализа. Помощь в составлении научно-медицинского текста, согласно указаниям авторов, была оказана Анной Карпенко, к.м.н. и оплачена компанией «Р-Фарм».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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;82:773–87.
2. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022; 387:715–26.
3. 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;81:469–79.
4. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, et al. American college of rheumatology/ EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75:15–22.
5. Buch MH, Silva-Fernandez L, Carmona L, et al. Development of EULAR recommendations for the reporting of clinical trial extension studies in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:963–9.
6. Kim GW, Lee NR, Pi RH, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res.* 2015;38:575–84.
7. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis.

- tis: A cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol.* 2013;40:768-80.
8. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in Tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R141.
9. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2287-93.
10. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:387-93.
11. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years. *Rheumatology.* 2020;59:292-302.
12. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:238-47.
13. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:517-24.
14. Fleischmann R, Wöllenhaupt J, Takiya L, et al. Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. *RMD Open.* 2017;3:e000491.
15. Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open.* 2019;5:e000887.
16. Kivitz A, Olech E, Borofsky MA, et al. Two-year efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in combination with disease-modifying Antirheumatic drugs including escalation to weekly dosing in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45:456-64.
17. Burmester GR, Strand V, Kivitz AJ, et al. Long-term safety and efficacy of Sarilumab with or without background csDMARDs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2023;62:3268-79.
18. Lok LSC, Farahi N, Juss JK, et al. Effects of tocilizumab on neutrophil function and kinetics. *Eur J Clin Invest.* 2017;47:736-45.
19. Wright HL, Cross AL, Edwards SW, et al. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. *Rheumatology.* 2014;53:1321-31.
20. Kasama T, Isozaki T, Takahashi R, et al. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2016;35:301-6.
21. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open.* 2023;9:e002735.
22. 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;46:7-18.
23. Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology.* 2017;56:46-57.
24. Kavanaugh A, Westhovens RR, Winthrop KL, et al. Safety and efficacy of filgotinib: up to 4-year results from an open-label extension study of phase II rheumatoid arthritis programs. *J Rheumatol.* 2021;48:1230-8.
25. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadat-safavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1524-9.
26. Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari PV, et al. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int.* 2020;40:1181-91.
27. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722-32.
28. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121:S9-14.
29. Patel V, Ferri L, Han H, et al. The effect of dmards on cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Arthritis Rheumatol.* 2019.
30. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatology.* 2020;72:31-40.
31. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1042-55.
32. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open.* 2020;6:e001395.
33. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open.* 2022;8:e002012.
34. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42:e48-60.
35. Xie F, Yun H, Bernatsky S, et al. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments: GASTROINTESTINAL PERFORATION IN RA. *Arthritis Rheum.* 2016;68:2612-7.
36. Curtis JR, Xie F, Chen L, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63:346-51.
37. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk. *Drug Saf.* 2018;41:645-53.
38. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1917-23.
39. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:803-9.
40. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3B, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:19-26.
41. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
42. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:3-18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
07.11.2024/29.11.2024/30.11.2024

**Роль авторов**

Компания АО «Р-Фарм» участвовала в дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в проверке информации, предоставленной в публикации. Авторы MS, SG, SF и SK участвовали в разработке концепции и проводили анализ данных. Все авторы обладали неограниченным доступом к данным и участвовали в интерпретации результатов. Авторы не получали гонорар за составление данной публикации. Все авторы берут на себя ответственность за все содержание и все решения, относящиеся к редактированию. Все авторы соответствовали критериям авторства, согласно рекомендациям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Помощь в составлении научно-медицинского текста, согласно указаниям авторов, и помощь в редактировании была оказана Анной Карпенко, к.м.н. (АО «Р-Фарм»), согласно стандартам CONSORT 2010: пересмотренные руководства по предоставлению результатов рандомизированных исследований в параллельных группах (<https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>) и руководства по Надлежащей практике публикаций (<http://annals.org/aim/article/2424869>). Автор SG является гарантом выполнения этих стандартов.

**Финансирование**

Исследование NCT03120949RCT спонсировалось компанией АО «Р-Фарм».

**Конфликты интересов**

Данный анализ проведен компанией АО «Р-Фарм». EF: исследовательские гранты от компаний BMS, Eli Lilly, Novartis, Roche; гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi; участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Medac, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi. RF: консультационные услуги компаниям AbbVie, Arthroci, BMS, Galvani, Genentech, Gilead, GSK, InventisBio, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Proviand, Recor, UCB, Vyne; гранты на проведение клинических исследований: AbbVie, Acceletron, Arthroci, Biosplice, BMS, Cugene, Flexion, Galvani, Gilead, GSK, Horizon, Idorsia, Janssen, LG Chem, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Proviand, Sankyo, UCB, Viela. SF: гонорары за консультационные услуги от контрактно-исследовательских организаций ICON и PPD, владение акциями компаний Pfizer и INC, гонорары за консультационные услуги от компании R-Pharm. ML: исследовательские гранты от компаний Amgen, Biogen, UCB, Sun Pharmaceuticals, AbbVie, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, GSK, R-Pharm. EH: участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer. ДБ, СГ, СК и МС: сотрудники компании R-Pharm, не владеющие акциями компании R-Pharm. JS: главный редактор ARD, исследовательские гранты от компаний AbbVie, AstraZeneca, Eli Lilly; гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, Galapagos/Gilead, Novartis/Sandoz, BMS, Samsung, Sanofi, Chugai, R-Pharma, Eli Lilly; участие в работе научных президиумов по поручению компаний Samsung, Eli Lilly, R-Pharm, Chugai, MSD, Janssen, Novartis/Sandoz.

**Участие пациентов и/или представителей общественности**

Пациенты и/или представители общественности не участвовали в разработке дизайна, проведении исследования, составлении отчетов по его результатам или распространении информации о планируемом исследовании.

**Согласие пациентов на публикацию**

Не применимо.

**Этическое одобрение**

Исследования проводились в соответствии с Хельсинкской Декларацией и руководствами Надлежащей клинической практики, в соответствии с применимыми локальными регуляторными нормами и законодательством конкретных стран. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены экспертными советами организации / независимым этическим комитетом каждого из исследовательских центров. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

**Происхождение материала и его экспертное рецензирование**

Без соответствующих поручений; внешнее экспертное рецензирование.

**Заявление о доступности данных**

Данные могут быть предоставлены на основании обоснованных запросов. Рассмотрев запрос, отправленный по электронной почте автору СГ, [sa.grishin@rpharm.com](mailto:sa.grishin@rpharm.com), компания «Р-Фарм» предоставит доступ к деидентифицированным индивидуальным данным участников в спонсируемых компанией «Р-Фарм» международных интервенционных клинических исследованиях. Кроме того, компания «Р-Фарм» рассмотрит запросы о предоставлении протокола, словаря данных и плана статистического анализа. Данные могут быть запрошены у компании «Р-Фарм» в течение 24 мес после завершения исследования.

Feist E. <http://orcid.org/0000-0002-9872-5282>

Fleischmann R.M. <http://orcid.org/0000-0002-6630-1477>

Fatenejad S. <http://orcid.org/0000-0002-3005-9439>

Кузькина С. <http://orcid.org/0000-0002-2230-5847>

Насонов Е. <http://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

## Сравнительное изучение клинической эффективности первого отечественного биоаналога тоцилизумаба по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы

Акатова Е.В.<sup>1</sup>, Бахарева Ю.С.<sup>2</sup>, Бугрова О.В.<sup>3</sup>, Виноградова И.Б.<sup>4</sup>, Герасимова Е.В.<sup>5</sup>, Древина Ю.Э.<sup>6</sup>, Ершова О.Б.<sup>7</sup>, Зонова Е.В.<sup>8</sup>, Иванова Ю.И.<sup>9</sup>, Иливанова Е.П.<sup>10</sup>, Костик М.М.<sup>11</sup>, Кречикова Д.Г.<sup>12</sup>, Кусевич Д.А.<sup>13</sup>, Маслянский А.Л.<sup>14</sup>, Мешков А.Д.<sup>15</sup>, Мосесова Н.С.<sup>16</sup>, Нагорнова К.А.<sup>17</sup>, Носович Д.В.<sup>18</sup>, Полякова С.А.<sup>19</sup>, Попова Т.А.<sup>20</sup>, Смолярчук Е.А.<sup>21</sup>, Сороцкая В.Н.<sup>22</sup>, Шварц Ю.Г.<sup>23</sup>, Шилова Л.Н.<sup>24</sup>, Шостак М.С.<sup>25</sup>, Юнонин И.Ю.<sup>9</sup>, Ахтямова-Гивировская Н.Е.<sup>26</sup>, Хамитов Р.А.<sup>26</sup>, Маркова О.А.<sup>26</sup>, Загоруйко Е.И.<sup>26</sup>, Зуев Е.В.<sup>26</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ООО «Эрси Медикал», Новосибирск; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург; <sup>4</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; <sup>5</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>6</sup>ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье», Казань; <sup>7</sup>ООО «Центр медицинских консультаций и исследований — Практика», Ярославль; <sup>8</sup>ООО «Медицинский центр «Здоровая семья», Новосибирск; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; <sup>10</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; <sup>11</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>12</sup>Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск», Смоленск; <sup>13</sup>ООО «ОЛЛА-МЕД», Москва; <sup>14</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>15</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва; <sup>16</sup>ООО «Семейная поликлиника №4», Королев; <sup>17</sup>АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург; <sup>18</sup>ООО «Экс Севен Клиникал Ресеч», Санкт-Петербург; <sup>19</sup>ООО «Медицинский центр «Ревма-Мед», Кемерово; <sup>20</sup>АО «Центр семейной медицины», Екатеринбург; <sup>21</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; <sup>22</sup>ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Тула; <sup>23</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; <sup>24</sup>ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25», Волгоград; <sup>25</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>26</sup>АО «Генериум», Москва  
<sup>1</sup>Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; <sup>2</sup>Россия, 630075, Новосибирск, ул. Залесского, 5/1; <sup>3</sup>Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7; <sup>4</sup>Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; <sup>5</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>6</sup>Россия, 420097, Казань, ул. Достоевского, 52; <sup>7</sup>Россия, 150003, Ярославль, ул. Советская, 69; <sup>8</sup>Россия, 630099, Новосибирск, ул. Коммунистическая, 77; <sup>9</sup>Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>10</sup>Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 1А; <sup>11</sup>Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; <sup>12</sup>Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15; <sup>13</sup>Россия, 105554, Москва, ул. 9-я Парковая, 8А; <sup>14</sup>Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; <sup>15</sup>Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; <sup>16</sup>Россия, 141060, Московская область, Королёв, ул. Станционная, 33; <sup>17</sup>Россия, 196158, Санкт-Петербург, просп. Просвещения, 14/4А; <sup>18</sup>Россия, 194156, Санкт-Петербург, просп. Энгельса, 27Т; <sup>19</sup>Россия, 650070, Кемерово, просп. Молодежный, 6; <sup>20</sup>Россия, 620043, Екатеринбург,

ул. Начдива Васильева, 1/3; <sup>21</sup>Россия, 119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2; <sup>22</sup>Россия, 300053, Тула, 1-й проезд М. Расковой, 1А; <sup>23</sup>Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; <sup>24</sup>Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 74; <sup>25</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; <sup>26</sup>Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10

В статье рассматриваются результаты сравнительного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности биоаналога (БА) Компларейт (КПР, АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Актемра (АТМ, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) с целью установления их эквивалентности при лечении пациентов с ревматоидным артритом – РА (NCT06475508 clinicaltrials.gov).

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с РА со средней или высокой активностью заболевания и недостаточным ответом на монотерапию метотрексатом (МТ), и/или плохой переносимостью МТ, и/или недостаточным ответом либо непереносимостью других стандартных базисных противовоспалительных препаратов в комбинации с МТ или без него. 464 (89,4%) пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы. Исследуемый и референтный препараты вводились внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед. В качестве первичной конечной точки оценена доля пациентов с ответом по ACR20 после 24 нед терапии.

**Результаты и обсуждение.** Доля ответивших в группе КПР составила 91,2%, а в группе АТМ – 90,7% ( $p=0,866$ ). Разница между группами – 0,5% (95% доверительный интервал, ДИ от -5,2 до 6,1), что полностью укладывается в заявленные границы признания терапевтической эквивалентности. Сопоставимость БА КПР и референтного препарата АТМ подтверждена также результатами оценки по вторичным конечным точкам: доле пациентов с ответами по ACR50/70, динамике индексов DAS28, SDAI, CDAI, функционального статуса по HAQ, лабораторных показателей воспалительной активности – СОЭ и уровня СРБ. Сопоставимость исследуемого и референтного препаратов продемонстрирована также результатами анализа безопасности.

**Заключение.** Клиническое исследование показало, что препарат КПР является БА препарата АТМ.

**Ключевые слова:** тоцилизумаб; ревматоидный артрит; Disease Activity Score 28; Clinical Disease Activity Index; Simplified Disease Activity Index; моноклональное антитело; интерлейкин 6; рандомизированное исследование; биоаналог.

**Контакты:** Нина Евгеньевна Ахтямова-Гивировская; [neakhtyamova-givirovskaya@generium.ru](mailto:neakhtyamova-givirovskaya@generium.ru)

**Для ссылки:** Акатова ЕВ, Бахарева ЮС, Бугрова ОВ, Виноградова ИБ, Герасимова ЕВ, Древина ЮЭ, Ершова ОБ, Зоннова ЕВ, Иванова ЮИ, Ивливанова ЕП, Костик ММ, Кречикова ДГ, Кусевич ДА, Маслянский АЛ, Мешков АД, Мосесова НС, Нагорнова КА, Носович ДВ, Полякова СА, Попова ТА, Смолярчук ЕА, Сороцкая ВН, Шварц ЮГ, Шилова ЛН, Шостак МС, Юнонин ИЮ, Ахтямова-Гивировская НЕ, Хамитов РА, Маркова ОА, Загоруйко ЕИ, Зувев ЕВ. Сравнительное изучение клинической эффективности первого отечественного биоаналога тоцилизумаба по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. Современная ревматология. 2024;18(6):36–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-36-45

## **Comparative study of the clinical efficacy of the first domestic bioanalogue of tocilizumab based on the results of a randomized clinical trial of phase III**

**Akatova E.V.<sup>1</sup>, Bakhareva Yu.S.<sup>2</sup>, Bugrova O.V.<sup>3</sup>, Vinogradova I.B.<sup>4</sup>, Gerasimova E.V.<sup>5</sup>, Drevina Yu.E.<sup>6</sup>, Ershova O.B.<sup>7</sup>, Zonova E.V.<sup>8</sup>, Ivanova Yu.I.<sup>9</sup>, Iivlanova E.P.<sup>10</sup>, Kostik M.M.<sup>11</sup>, Krechikova D.G.<sup>12</sup>, Kusevich D.A.<sup>13</sup>, Maslyansky A.L.<sup>14</sup>, Meshkov A.D.<sup>15</sup>, Mosesova N.S.<sup>16</sup>, Nagornova K.A.<sup>17</sup>, Nosovich D.V.<sup>18</sup>, Polyakova S.A.<sup>19</sup>, Popova T.A.<sup>20</sup>, Smolyarchuk E.A.<sup>21</sup>, Sorotskaya V.N.<sup>22</sup>, Shvarts Yu.G.<sup>23</sup>, Shilova L.N.<sup>24</sup>, Shostak M.S.<sup>25</sup>, Yunonin I.Yu.<sup>9</sup>, Akhtyamova-Givirovskaya N.E.<sup>26</sup>, Khamitov R.A.<sup>26</sup>, Markova O.A.<sup>26</sup>, Zagoruiko E.I.<sup>26</sup>, Zuev E.V.<sup>26</sup>**

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>“RC Medical”, Novosibirsk; <sup>3</sup>Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg; <sup>4</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; <sup>5</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>6</sup>Research Medical Complex “Vashe Zdorovie”, Kazan; <sup>7</sup>Medical Consultation and Research Center “Praktika”, Yaroslavl; <sup>8</sup>Medical Center “Zdorovaya Semya”, Novosibirsk; <sup>9</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; <sup>10</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg; <sup>11</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg; <sup>12</sup>Central Clinical Hospital “RZhD-Meditsina”, Smolensk; <sup>13</sup>“OLLA-MED”, Moscow; <sup>14</sup>Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; <sup>15</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Moscow; <sup>16</sup>“Family Policlinics №4”, Koroлеv; <sup>17</sup>North-Western Center for Evidence-Based Medicine, Saint-Petersburg; <sup>18</sup>“X7 Clinical Research”,

Saint-Petersburg; <sup>19</sup>Medical Center “Revma-Med”, Kemerovo; <sup>20</sup>“Center for Family Medicine”, Ekaterinburg; <sup>21</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>22</sup>Tula Regional Clinical Dermato- venerologic Dispensary, Tula; <sup>23</sup>Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov; <sup>24</sup>City Clinical Hospital of Emergency Medicine №25, Volgograd; <sup>25</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; <sup>26</sup>JSC “Generium”, Москва

<sup>14</sup>, Dolgorukovskaya Street, Moscow 127006, Russia; <sup>25/1</sup>, Zalesskogo Street, Novosibirsk 630075, Russia; <sup>36/45/7</sup>, Sovetskaya Street/M. Gorkiy Street/ Dmitrievskiy Lane, Orenburg 460000, Russia; <sup>47</sup>, III Internatsional Street, Ulyanovsk 432017, Russia; <sup>534A</sup>, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>652</sup>, Dostoevskogo Street, Kazan 420097, Russia; <sup>769</sup>, Sovetskaya Street, Yaroslavl 150003, Russia; <sup>877</sup>, Kommunisticheskaya Street, Novosibirsk 630099, Russia; <sup>95</sup>, Revolyuzionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; <sup>1045</sup>, Lunacharskogo Prospect, Build. 1A, Saint-Petersburg 194291, Russia; <sup>112</sup>, Litovskaya Street, Saint-Petersburg 194100, Russia; <sup>1215</sup>, 1<sup>st</sup> Krasnoflotskiy Lane, Smolensk 214025, Russia; <sup>138A</sup>, 9<sup>th</sup> Parkovaya Street, Moscow 105554, Russia; <sup>142</sup>, Akkuratova Street, Sain-Petersburg 197341, Russia; <sup>1516</sup>, 1<sup>st</sup> Leonova Street, Moscow 129226, Russia; <sup>1633</sup>, Stanzionnaya Street, Korolev 141060, Russia; <sup>1714/4A</sup>, Prospect Prosvescheniya, Saint-Petersburg 196158, Russia; <sup>1827T</sup>, Engels Prospect, Saint-Petersburg 194156, Russia; <sup>196</sup>, Molodezhny Prospect, Kemerovo 650070, Russia; <sup>201/3</sup>, Nachdiva Vasilieva Street, Ekaterinburg 620043, Russia; <sup>218</sup>, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>221A</sup>, 1<sup>st</sup> M. Raskovoy Proezd, Tula 300053, Russia; <sup>23112</sup>, Bolshaya Kazachya Street, Saratov 410012, Russia; <sup>2474</sup>, Zemlyachki Street, Volgograd 400138, Russia; <sup>2541</sup>, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; <sup>2610</sup>, Testovskaya Street, Moscow 123112, Russia

The article discusses the results of a comparative phase III clinical trial of the efficacy and safety of the biosimilar Complarate (CPR; JSC Generium, Russia) and the reference drug Actemra (ACT; F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) to assess their equivalence in patients with rheumatoid arthritis, RA (NCT06475508 clinicaltrials.gov).

**Materials and methods.** Male and female patients aged 18–75 years with RA with moderate to high disease activity and insufficient response to methotrexate (MTX) monotherapy and/or poor tolerability of MTX and/or insufficient response or intolerance to other standard DMARDs in combination with or without MTX were enrolled in the study. 464 (89.4%) patients were randomized in a 2:1 ratio into two groups. The study and the reference drug were administered as an intravenous infusion at a dose of 8 mg/kg once every 4 weeks. The primary endpoint was the proportion of patients with an ACR20 after 24 weeks of therapy.

**Results and discussion.** The proportion of responders in CPR group was 91.2%, and in ACT group – 90.7% ( $p = 0.866$ ). The difference between the groups was 0.5% (95% CI: -5,2%–6,1%), which is fully within the declared boundaries of recognition of therapeutic equivalence. Comparability of the biosimilar CPR and the reference drug ACT is also confirmed by the results of secondary efficacy endpoints: the proportion of patients with ACR50/70, dynamics of the DAS28, SDAI, CDAI, the functional activity of patients (HAQ), laboratory parameters of inflammatory activity (ESR and CRP). Comparability of the study and the reference drugs is also demonstrated by the results of the safety analysis.

**Conclusion.** Based on the results of the clinical study, it has been proven that CPR (JSC Generium, Russia) is a biological analogue of ACT (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland).

**Key words:** tocilizumab; rheumatoid arthritis; ACR; DAS28; clinical disease activity index (CDAI); simplified disease activity index (SDAI); monoclonal antibody; interleukin-6; randomized trial; biosimilar.

**Contact:** Nina Evgenyevna Akhtyamova-Givirovskaya; [neakhtyamova-givirovskaya@generium.ru](mailto:neakhtyamova-givirovskaya@generium.ru)

**For reference:** Akatova EV, Bakhareva YuS, Bugrova OV, Vinogradova IB, Gerasimova EV, Drevina YuE, Ershova OB, Zonova EV, Ivanova YuI, Iivanova EP, Kostik MM, Krechikova DG, Kusevich DA, Maslyansky AL, Meshkov AD, Mosesova NS, Nagornova KA, Nosovich DV, Polyakova SA, Popova TA, Smolyarchuk EA, Sorotskaya VN, Shvarts YuG, Shilova LN, Shostak MS, Yunonin IYu, Akhtyamova-Givirovskaya NE, Khamitov RA, Markova OA, Zagoruiko EI, Zuev EV. Comparative study of the clinical efficacy of the first domestic bioanalogue of tocilizumab based on the results of a randomized clinical trial of phase III. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):36–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-36-45

Ревматоидный артрит (РА) – частое и одно из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний, что определяет его большое медицинское и социально-экономическое значение [1]. Согласно эпидемиологическим данным, в Российской Федерации распространенность РА составляет 610 случаев на 100 тыс. населения (671 тыс. пациентов) [2].

Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина (ИЛ) 6. ТЦЗ связывает и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ6. Препарат одобрен для лечения

больных РА со средней или высокой степенью активности, у которых наблюдался неадекватный ответ на  $\geq 1$  стандартный базисный противовоспалительный препарат (сБПВП). ТЦЗ можно назначать в качестве монотерапии, а также в сочетании с метотрексом (МТ) или другими сБПВП [3].

Оригинальный препарат ТЦЗ был разработан компанией Hoffmann-La Roche, одобрен к применению в 2003 г. и выпускается под торговой маркой Actemra в США и RoActemra в ЕС. В России ТЦЗ под торговой маркой Актемра (АТМ) зарегистрирован в двух лекарственных формах – концентрат

для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл (ЛСР-003012/09 от 16.04.2009) и раствор для подкожного введения 162 мг/0,9 мл (ЛП-003186 от 08.09.2015).

Обширный клинический опыт последнего десятилетия, полученный как в клинических исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики, достоверно свидетельствует об эффективности внутривенного (в/в) применения ТЦЗ при лечении взрослых пациентов с РА [4–14]. Обширные данные нескольких крупных проспективных постмаркетинговых исследований, многоцентровых обсервационных исследований и реестров с числом больных от 557 до 7901 [15–28] также доказали эффективность в/в введения ТЦЗ в условиях клинической практики.

В настоящей статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного биоаналога (БА) Компларейт (КПР, «Генериум», Россия) и референтного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) АТМ («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария; NCT06475508 clinicaltrials.gov).

**Целью** исследования явилось сравнительное изучение эффективности, безопасности и иммуногенности препаратов КПР и АТМ в лечении РА.

**Материал и методы.** Данное двойное слепое сравнительное в параллельных группах рандомизированное исследование III фазы выполнено на базе 28 клинических центров на территории России. Исследование одобрено Минздравом России и Советом по этике при Минздраве России (разрешение на проведение клинического исследования № 663 от 21.11.2022). Экспертные советы медицинских учреждений одобрили проведение клинического исследования во всех центрах. Каждым пациентом было подписано информированное согласие.

**Критерии включения:** пациенты мужского или женского пола в возрасте 18–75 лет с документально подтвержденным диагнозом РА, установленным по классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. минимум за 6 мес до скрининга, со средней или высокой степенью активности заболевания, недостаточным ответом на монотерапию метотрексатом – МТ (сохранение умеренной/высокой активности заболевания не менее 3 мес), и/или плохой переносимостью МТ (включая подкожную форму препарата), и/или недостаточной эффективностью либо непереносимостью других стандартных базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в комбинации с МТ или без него. Активность заболевания оценивали с использованием индексов DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Степень активности заболевания устанавливали по наибольшему значению оцениваемых индексов.

Во время проведения исследования допускалось продолжение приема пероральных глюкокортикоидов (ГК) в дозе  $\leq 10$  мг в пересчете на преднизолон, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и сБПВП, если пациенты использовали их на момент включения в исследование.

Основными **критериями не включения** были: наличие других аутоиммунных заболеваний; заболеваний, связанных с накоплением иммунных комплексов; выраженных внесуставных (системных) проявлений РА (ревматоидный васкулит, амилоидоз, синдром Фелти, невралгия, поражение органа зрения); РА функционального класса IV; наличие

активных на момент включения или в течение 14 дней до включения в исследование системных инфекций (бактериальных, вирусных или грибковых); сопутствующих заболеваний и состояний, которые могли подвергнуть риску безопасность пациента при его участии в исследовании; наличие в анамнезе демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, дивертикулеза/дивертикулита кишечника или хронических язвенных заболеваний нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); положительная/сомнительная проба на туберкулез или туберкулез в анамнезе; положительные результаты анализов на гепатит В или С, ВИЧ или сифилис; проведение иммунизации любой живой вакциной в течение 1 мес до введения первой дозы исследуемого препарата; терапия ТЦЗ в анамнезе.

#### *Процедуры исследования*

Больные наблюдались на протяжении 24 нед. АТМ и КПР вводились в/в капельно в дозе 8 мг/кг, в течение как минимум 1 ч, 1 раз в 4 нед на протяжении 24 нед. Оценка эффективности и безопасности проводилась на неделях 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24. Пациенты, у которых через 3 мес после начала терапии отсутствовал эффект по DAS28, выбывали из исследования. В ходе визитов пациентов в исследовательские центры проводились биохимический и клинический анализы крови, определение уровня ревматоидного фактора (РФ) и СРБ, общий анализ мочи, физикальное обследование и оценка жизненно важных функций. Исследуемая терапия временно была прекращена у пациентов, у которых наблюдалось увеличение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)  $\geq 3$  верхних границ нормы. Пациенты с таким увеличением при двух последовательных визитах, а также с увеличением концентрации АЛТ или АСТ  $\geq 5$  верхних границ нормы либо количеством нейтрофилов  $< 0,5 \cdot 10^9$ /л или числом тромбоцитов  $< 50 \cdot 10^3$ /мкл подлежали исключению из исследования.

В качестве первичной конечной точки оценена доля пациентов с ответом по ACR20 после 24 нед лечения. Вторичными конечными точками эффективности были: доля пациентов с ответами по ACR50/70 и время до достижения ответа по ACR20; динамика индексов DAS28, SDAI, CDAI по сравнению с исходными значениями; доля пациентов с хорошим или удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR; доля пациентов, достигших ремиссии в соответствии с критериями ремиссии ACR/EULAR, и доля пациентов, которые выбыли из исследования из-за недостаточной эффективности лечения. В качестве дополнительных параметров эффективности оценивалась динамика отдельных критериев ACR, СОЭ и концентрации РФ.

Для анализа безопасности регистрировались нежелательные явления (НЯ) по данным клинического, лабораторного и инструментального исследования. Также оценивались параметры иммуногенности: частота образования антител к препарату (АЛА), их титр и нейтрализующая активность до введения препаратов, через 12 и 24 нед после начала лечения.

#### *Статистический анализ*

Оценка терапевтической эквивалентности исследуемого и референтного препаратов проводилась с учетом границы эквивалентности на уровне 15% как половина от ранее выявленной разницы плацебоконтролируемого эффекта [29].

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (FAS-популяция)  
Table 1. Baseline patient characteristics (FAS population)

Показатель	1-я группа (КПР, n=310)	2-я группа (АТМ, n=154)	p
<b>Демографические данные:</b>			
возраст, годы, M±SD	53,4±12,4	53,2±13,1	0,869
масса тела, кг, M±SD	73,8±16,6	76,6±17,3	0,095
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	27,1±5,8	28,1±6,9	0,109
женщины, n (%)	255 (82,3)	125 (81,2)	0,774
<b>Терапия на момент включения, n (%):</b>			
MT	220 (71,0)	115 (74,7)	0,730
иные сБПВП	125 (40,3)	53 (34,4)	>0,05
ГК	116 (37,4)	62 (40,3)	0,730
НПВП	218 (70,3)	100 (64,9)	>0,05
<b>Лабораторные данные:</b>			
РФ+, n (%)	239 (66,0)	123 (34,0)	>0,05
РФ, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	68,9 [22,6; 151,2]	60,5 [20,0; 152,4]	0,721
СРБ, мг/дл, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,76 [0,31; 1,70]	0,85 [0,24; 1,64]	0,799
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	23 [11; 36]	25 [13; 40]	>0,05
<b>Активность заболевания, M±SD:</b>			
DAS28	5,6±1,0	5,7±1,0	0,331
SDAI	34,5±9,9	34,9±10,5	>0,05
CDAI	33,0±9,0	33,5±10,1	>0,05
HAQ-DI	1,4±0,6	1,4±0,6	>0,05
ЧПС (из 28)	9,8±5,0	9,8±5,8	>0,05
ЧБС (из 28)	14,6±6,9	14,3±7,6	>0,05
боль по ВАШ, мм	6,7±1,7	6,8±1,7	>0,05
ООЗБ по ВАШ, мм	6,7±1,5	6,8±1,5	>0,05
ООЗВ по ВАШ, мм	6,7±1,4	6,7±1,3	>0,05
<b>Предшествующая терапия РА, n (%):</b>			
MT	307 (99,0)	153 (99,4)	1,000
ЛЕФ	105 (33,9)	53 (34,4)	0,782
ГКХ	92 (29,7)	43 (27,9)	0,568
ССЗ	82 (26,5)	39 (25,3)	0,795
ГК	221 (71,3)	107 (69,5)	0,687
тБПВП	20 (6,5)	13 (8,4)	>0,05
ГИБП	58 (18,7)	34 (22,1)	>0,05

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ООЗБ – общая оценка активности заболевания больным; ООЗВ – общая оценка активности заболевания врачом; ЛЕФ – лефлуномид; ГКХ – гидроксихлорохин; ССЗ – сульфасалазин; тБПВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты.

Анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения Stata версии 14 [30]. При проведении статистического анализа планировалось изучить три популяции пациентов: все пациенты, включенные в исследование (Full Analyses Set, FAS); все пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола (Per Protocol, PP), и все пациенты, получившие как минимум однократное введение исследуемого или референтного препарата (популяция безопасности). Основной популяцией для анализа эффективности препарата по первичной и вторичным конечным точкам являлась популяция FAS.

Для проверки гипотезы эквивалентности препаратов по данным оценки основного показателя эффективности – доли участников с ответом по ACR20 через 24 нед после начала терапии – 95% доверительный интервал (ДИ) сравнивался с двусторонней границей 15%. Значение *p* для выявления статистической значимости различий было получено с помощью критерия  $\chi^2$ . Дополнительно построена модель логистической регрессии для учета различных ковариатов (пол, возраст, данные анамнеза, масса тела, продолжительность заболевания, фоновая доза ГК и фоновое применение

MT и др). Для каждого ковариата приведена оценка отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ.

Для сравнения вторичных конечных точек, представляющих собой категориальные параметры эффективности, использовался критерий  $\chi^2$  или точный тест Фишера. Для межгруппового сравнения применялся *t*-тест либо тест Манна–Уитни при значительных отклонениях от нормального распределения. Для анализа данных типа «время до наступления события» (время до достижения ответа по ACR20) использованы метод Каплана–Мейера и регрессии Кокса. Сравнение кривых Каплана–Мейера между группами пациентов проведено с помощью лог-ранг теста. Для сравнения данных по изменению числа припухших (ЧПС) и числа болезненных (ЧБС) суставов использована регрессия Пуассона в качестве основного метода анализа. В модели также учтены различные ковариаты (группа, страта, пол, возраст, данные анамнеза и др.).

**Результаты.** Исследование проводилось с 16 февраля 2023 г. по 11 июня 2024 г. Всего было скринировано 519 пациентов, 464 (89,4%) из которых соответствовали всем критериям включения/невключения и были рандомизированы

в соотношении 2:1 в две группы. Досрочно из исследования выбыли 17 пациентов: 11 в группе КПП и 6 в группе АТМ. При проведении анализа полученных данных было изучено три популяции пациентов: 464 пациента (310 – в основной группе, 154 – в группе сравнения) FAS-популяции и популяции безопасности, 418 (90,1%) пациентов PP-популяции, из них 278 (89,7%) в основной группе и 140 (90,9%) в группе сравнения.

Большая часть больных были среднего возраста, женского пола, серопозитивные по РФ, имели высокую активность воспалительного процесса, до начала терапии ТЦЗ получали различные СБВП, в том числе МТ, а также ГК, без достаточного эффекта (табл. 1). Подавляющее большинство пациентов были европеоидной расы.

Таким образом, проведенный анализ не выявил значительных различий между группами по исходным базовым характеристикам.

#### Эффективность

Ответ по ACR20 в 1-й группе (КПП) был достигнут в 91,2%, а во 2-й группе (АТМ) – в 90,7% случаев ( $p=0,866$ ). Разница между группами составила 0,5% (95% ДИ -5,2–6,1). Таким образом, 95% ДИ для разницы по доле пациентов с ответом по ACR20 через 24 нед после начала лечения находился в заявленных границах признания терапевтической эквивалентности (15%) как для FAS-, так и для PP-популяции.

Проведенный анализ оценки ковариат показал, что ИМТ имел статистически значимую ассоциацию с шансами достижения ответа по ACR20 ( $p=0,024$ ). Так, при увеличении ИМТ на каждую единицу шансы достижения ответа по ACR20 снижались в среднем на 5%.

Оценка доли пациентов с ответами по ACR20/50/70 в течение 24 нед лечения не выявила статистически значимых различий между группами (рис. 1).

При последнем наблюдении частота ответа по ACR50 в группах КПП и АТМ составила 73,2 и 75,3% ( $p=0,665$ ), а по ACR70 – 52,5 и 60,7% ( $p=0,098$ ) соответственно.

Доля пациентов, достигших ответа по ACR20, быстро увеличивалась в течение первых 28 дней лечения и продолжала увеличиваться до 112 дней с сохранением эффективности до 168 дней терапии при отсутствии статистически значимого различия между группами (см. рис. 1). Проведенный анализ также показал отсутствие влияния различных ковариатов на время достижения ответа по ACR20.

В обеих группах наблюдалось значительное снижение индекса DAS28. В целом через 24 нед в 1-й группе (КПП) он снизился на  $3,4 \pm 1,28$ , во 2-й группе (АТМ) – на  $3,5 \pm 1,44$  по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,292$ ).

Доли пациентов с низкой активностью заболевания и пациентов, достигших ремиссии, к 24-й неделе терапии были сопоставимы в сравниваемых группах: 67,9% в 1-й группе (КПП) и 69,1% во 2-й группе (АТМ),  $p=0,964$ . Были также сопоставимы доли пациентов с хорошим или удовлетворительным ответом по критериям EULAR: 97,7% в группе КПП и 96,1% в группе АТМ,  $p=0,308$ .

Сопоставимость эффективности БА КПП и оригинального (референтного) препарата АТМ подтверждена и динамикой SDAI и CDAI (рис. 2).

Результаты оценки отдельных критериев ACR также продемонстрировали сопоставимость клинической эффективности обоих препаратов. В 1-й и 2-й группах начиная с

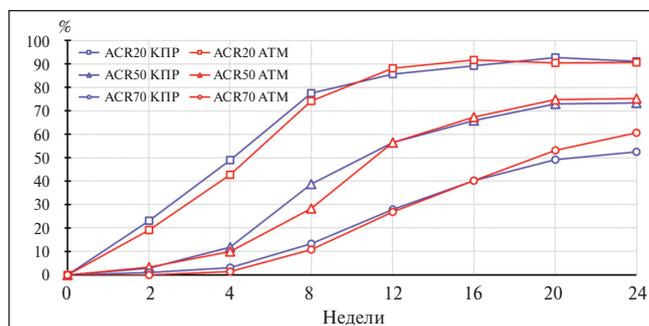


Рис. 1. Доля пациентов с ответами по ACR20/50/70 в течение 24 нед лечения

Fig. 1. Proportion of patients with ACR20/50/70 response within 24 weeks of treatment

4-й недели терапии отмечено существенное уменьшение ООЗБ и ООЗВ, выраженности боли по ВАШ, ЧБС и ЧПС, а также острофазовых показателей (СРБ и СОЭ). В обеих группах к 4-й неделе терапии динамика HAQ-DI достигла 20%, а к моменту окончания исследования среднее значение HAQ-DI соответствовало минимальным нарушениям жизнедеятельности (см. рис. 2).

Уже через 4 нед после первой инфузии препарата в обеих группах отмечена нормализация среднего уровня СРБ и СОЭ, и достигнутое улучшение сохранялось до 24-й нед лечения.

#### Безопасность

Данные 464 пациентов обеих групп, получивших по крайней мере одно введение КПП или АТМ, были учтены в анализе безопасности.

Доли пациентов с наиболее частыми НЯ (>10%), зарегистрированными по классам систем органов, представлены в табл. 2.

Среди инфекций наиболее часто регистрировались инфекции дыхательных путей; со стороны лабораторных изменений – повышение уровня АЛТ; в общем анализе крови – нейтропения и лейкопения; со стороны ЖКТ – диарея и тошнота; наиболее частыми нарушениями метаболизма были дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия, повышение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности. Специфических инфекций, связанных с терапией ТЦЗ, не выявлено.

У 220 (47,4%) пациентов было зарегистрировано 649 неблагоприятных реакций (НР), имевших возможную, вероятную или определенную связь с КПП и АТМ, в том числе у 143 (46,1%) пациентов в группе КПП и у 77 (50,0%) в группе АТМ, ( $p=0,432$ ). Большинство НЯ были 1-й и 2-й степени тяжести. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

В ходе исследования было зарегистрировано 10 серьезных НЯ (СНЯ) у 10 (2,2%) из 464 пациентов: 9 СНЯ у 9 (2,9%) пациентов 1-й группы (КПП) и 1 СНЯ у 1 (0,7%) пациента 2-й группы (АТМ). Статистически значимых различий между группами по доле больных, имевших СНЯ, не обнаружено ( $p=0,176$ ). Только у 1 пациента с диагнозом внебольничной левосторонней нижнедолевой пневмонии связь с исследуемым препаратом установлена как возможная. Степень тяжести данного СНЯ оценена как средняя (2-я степень). Меры в отношении препарата не принимались. Пациенту была проведена соответствующая медикамен-

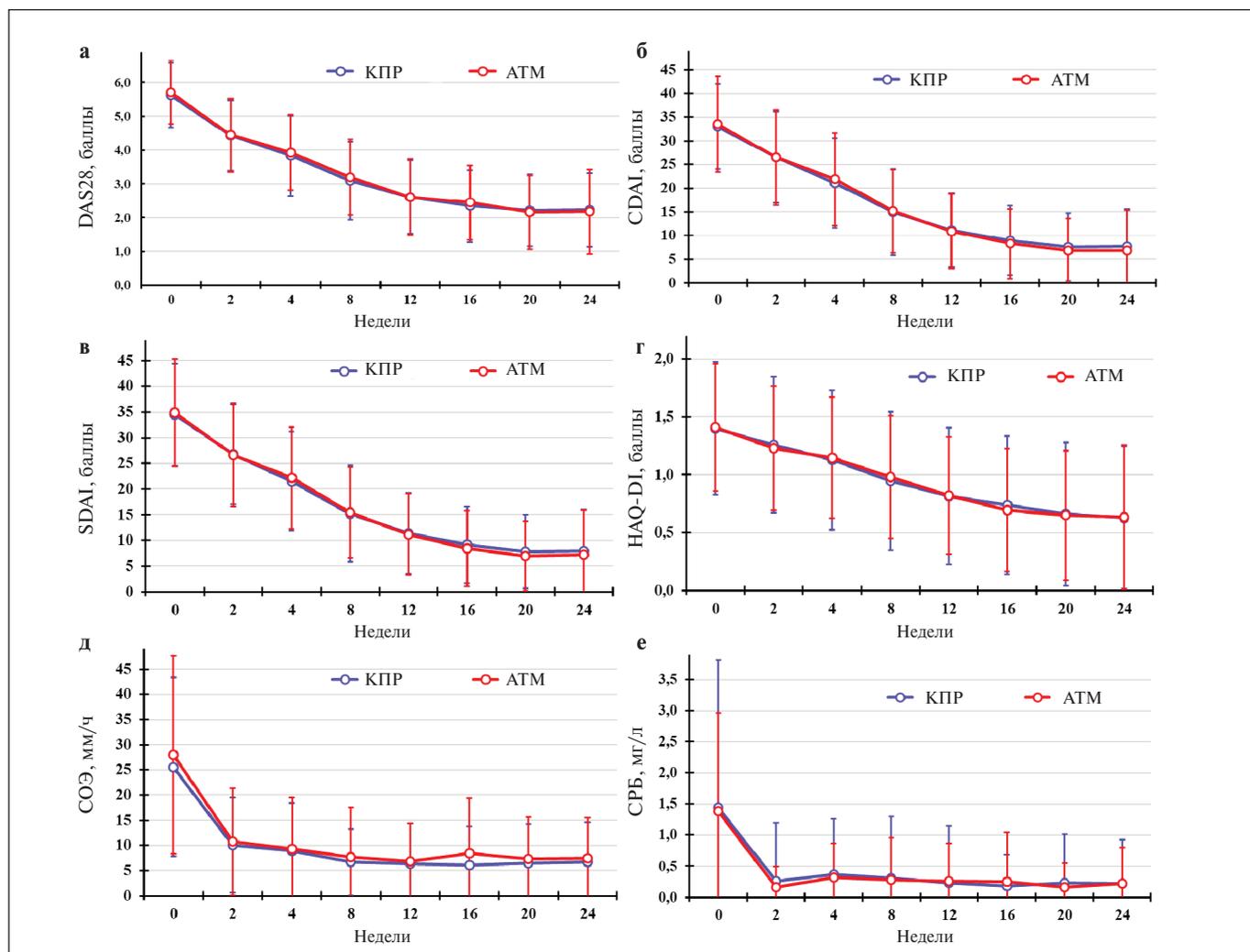


Рис. 2. Динамика показателей активности заболевания у пациентов в группах КПР и АТМ  
 Fig. 2. Dynamics of disease activity indices in patients in the CPR and ACT groups

тозная терапия. СНЯ завершилось выздоровлением на 27-й день исследования. В остальных случаях связи между СНЯ и исследуемым препаратом не установлено. 9 СНЯ закончились полным выздоровлением/разрешением, ТЦЗ не отменяли.

Большая часть зарегистрированных НЯ – 70% НЯ в группе КПР и 76,1% НЯ в группе АТМ – завершились полным выздоровлением/разрешением. На этапе выздоровления/разрешения к моменту окончания исследования в 1-й группе частота НЯ составила 1,1%, а во 2-й группе – 0,5%, с последствиями разрешились 19,6 и 16,5% НЯ, не разрешились 9,3 и 7% НЯ соответственно. В 1-й группе 34,4% НЯ и во 2-й группе 38,6% НЯ потребовали медикаментозного лечения.

За время исследования АЛА были выявлены у 63 (20,3%) пациентов 1-й группы (КПР) и у 34 (22,1%) 2-й группы (АТМ),  $p > 0,05$ . Нейтрализующие АЛА обнаружены у 11 (2,4%) пациентов: у 8 (2,6%) в 1-й группе и у 3 (2,0%) во 2-й группе. АЛА, обладающие нейтрализующей активностью, не оказывали влияния на безопасность применения препаратов. Статистически значимых различий между группами не установлено.

**Обсуждение.** Современная медицина немыслима без применения БА. В последние годы был разработан ряд БА для лечения ревматических заболеваний, включая БА адалимумаба, этанерцепта, инфликсимаба и ритуксимаба [31].

Сегодня назначение БА зачастую является едва ли не единственной возможностью обеспечить пациента жизненно необходимыми препаратами по доступной цене [32]. Практика показывает, что в течение нескольких лет после вывода на рынок отечественного БА затраты на закупку этого препарата за счет бюджета существенно снижаются [33]. Разработка и исследования БА в Российской Федерации проводятся в соответствии с международными требованиями с целью доказательства их сопоставимости по показателям качества, безопасности и эффективности с оригинальным препаратом.

В статье представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности отечественного БА рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ6 у пациентов с РА со средней или высокой степенью активности заболевания и недостаточным ответом на сБПВП. В обеих исследуемых группах после

Таблица 2. Доля больных с частотой НЯ >10%, n (%)  
Table 2. Proportion of patients with AE incidence >10%, n (%)

НЯ	1-я группа (КПР, n=310)	2-я группа (АТМ, n=154)	p
Инфекции и инвазии	79 (25,5)	48 (31,2)	0,196
Нарушения по данным лабораторного и инструментального исследования	79 (25,5)	46 (29,9)	0,316
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	82 (26,5)	35 (22,7)	0,384
Нарушения со стороны ЖКТ	39 (12,6)	21 (13,6)	0,750
Нарушения метаболизма и питания	26 (8,4)	20 (13,0)	0,118

первого введения ТЦЗ наблюдался быстрый положительный эффект в отношении всех оцениваемых клинических показателей активности заболевания. Клиническое улучшение коррелировало со снижением лабораторных параметров воспалительной активности – СОЭ и уровня СРБ. Полученные результаты соответствуют данным других авторов. Так в работе J.S. Smolen и соавт. [5], обобщивших результаты основных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, достоверная положительная клиническая динамика отмечалась уже через 2 нед после введения ТЦЗ.

Продемонстрирована сопоставимость исследуемых препаратов по доле пациентов с ответом по ACR20 через 24 нед после начала лечения. Полученные данные согласуются с результатами основных исследований оригинального ТЦЗ: пациенты, которым этот препарат вводили в/в в дозе 8 мг/кг, имели значимо более высокую частоту ответа по ACR20 (>70%) по сравнению с больными, применявшими МТ или плацебо ( $p < 0,01$ ) после 24 нед терапии [34, 35]. Частота ответа по ACR50 и ACR70 для КПР превосходит соответствующий показатель для оригинального ТЦЗ, зафиксированный в других исследованиях. Так, по данным R.N. Maini и соавт. [34] в исследовании CHARISMA ответ по ACR20/50/70 у пациентов, получавших монотерапию ТЦЗ в дозе 8 мг/кг, достигнут в 63/41/16% случаев, а у пациентов, использовавших ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в сочетании с МТ, – в 74/53/37% соответственно. N. Nishimoto и соавт. [35] в исследовании SATORI наблюдали ответ по ACR20/50/70 на фоне лечения ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в 80/49/30% случаев. Некоторое варьирование ответа по критериям ACR, по-видимому, обусловлено популяционными различиями исследуемых групп пациентов.

В январе 2024 г. были опубликованы результаты клинического исследования III фазы БА ТЦЗ (BAT1806/ВПВ800) у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на МТ.

Частота ответа по ACR20 у пациентов в данном исследовании составила 64,8% в группе референтного ТЦЗ и 69,0% в группе BAT1806/ВПВ800 (разница по частоте 4,1%; 95% ДИ -3,6–11,9) на 12-й неделе, 67,9 и 69,9% соответственно (разница по частоте 1,9%; 95% ДИ: -5,2–9,1) на 24-й неделе. Все ДИ находились в пределах предопределенных границ эквивалентности [36]. Эти данные подтверждаются и другими авторами [4].

КПР и АТМ не различаются и по безопасности. Общая частота НЯ в группах КПР и АТМ была сопоставима с соответствующими показателями, полученными в основных исследованиях оригинального препарата ТЦЗ [4, 5, 7, 10, 12, 34–36].

Применение ТЦЗ не было связано также с повышением риска развития злокачественных новообразований [37]. Кроме того, ИЛ6 может играть роль в онкогенезе, его ингибиторы могут использоваться в лечении некоторых типов рака [38].

**Заключение.** Таким образом, результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы подтверждают терапевтическую эквивалентность БА КПР и оригинального препарата ТЦЗ АТМ в лечении больных РА со средней или высокой степенью активности заболевания и недостаточным ответом на монотерапию МТ, и/или плохой переносимостью МТ, и/или недостаточным ответом либо непереносимостью других стандартных БПВП в комбинации с МТ или без него.

*Благодарности.* Авторы выражают благодарность сотрудникам центральной лаборатории в лице И.В. Лягоскина, операционному менеджеру проекта А.Н. Туеву, дата-менеджеру М.А. Мажугиной, биостатистику В.Г. Кляшторному за сбор и подготовку данных, обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cai Y, Zhang J, Liang J, et al. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2023 Feb 6; 12(4):1291. doi: 10.3390/jcm12041291.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.).]
- Клинические рекомендации Ревматоидный артрит. [Clinical recommendations Rheumatoid arthritis]. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/>
- Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan; 69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5.
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomi-

- sed, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
7. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1162-7. doi: 10.1136/ard.2006.068064. Epub 2007 May 7.
8. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628. Epub 2015 Oct 28.
9. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):609-21. doi: 10.1002/art.30158.
10. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14.
11. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700. Epub 2011 Sep 26.
12. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2968-80. doi: 10.1002/art.23940.
13. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016 Jul 23;388(10042):343-355. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4. Epub 2016 Jun 7.
14. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5.
15. Haraoui B, Casado G, Czirkaj L, et al. Patterns of tocilizumab use, effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: core data results from a set of multinational observational studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Nov-Dec;35(6):899-906. Epub 2017 Apr 28.
16. Bykerk VP, Ostor AJK, Alvaro-Gracia J, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1950-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201087. Epub 2012 May 21.
17. Flipo R, Maillefert J, Chazeraïn P, et al. Factors influencing the use of tocilizumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis in a real-life setting: results at 1 year of the ACT-SOLO study. *RMD Open*. 2017 Jan 10;3(1):e000340. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000340. eCollection 2017.
18. Iking-Konert C, von Hinuber U, Richter C, et al. ROUTINE: a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):624-35. doi: 10.1093/rheumatology/kev372. Epub 2015 Oct 29.
19. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1484-1494. doi: 10.1002/acr.23303.
20. Specker C, Aringer M, Burmester GR, et al. The safety and effectiveness of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis and in patients with comorbidities associated with age. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Sep;40(9):1657-1665. doi: 10.55563/clinexprheumatol/f7ff6q.
21. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):362-71. doi: 10.1002/acr.21847.
22. Terreaux W, Masson C, Eschard JP, et al. Incidence of paradoxical reactions in patients treated with tocilizumab for rheumatoid arthritis: Data from the French registry REGATE. *Joint Bone Spine*. 2018 Jan;85(1):53-57. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.01.002.
23. Gabay C, Riek M, Hetland ML, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1336-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207760. Epub 2015 Sep 15.
24. Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845.
25. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: post-marketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):15-23. doi: 10.3899/jrheum.130466. Epub 2013 Nov 1.
26. Kihara M, Davies R, Kearsley-Fleet L, et al. Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):241-250. doi: 10.1007/s10067-016-3485-5. Epub 2016 Dec 2.
27. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C, et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2015 Apr;34(4):673-81. doi: 10.1007/s10067-015-2879-0. Epub 2015 Jan 29.
28. Harrold LR, Reed GW, Best J, et al. Real-world Comparative Effectiveness of Tocilizumab Monotherapy vs. Tumor Necrosis Factor Inhibitors with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):507-523. doi: 10.1007/s40744-018-0127-1.
29. Alten R. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 receptor antibody for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011 Jun;3(3):133-49. doi: 10.1177/1759720X11407540.
30. Stata Statistical Software: Release 14. College Station T:SL, 2.
31. Conran CA, Moreland LW. A review of biosimilars for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Jun;64: 102234. doi: 10.1016/j.coph.2022.102234. Epub 2022 May 9.
32. Kvien TK, Patel K, Strand V. The cost savings of biosimilars can help increase patient access and lift the financial burden of health care systems. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Feb;52:151939. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.11.009. Epub 2021 Dec 30.
33. <https://clck.ru/N77Q9>.
34. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2817-29. doi: 10.1002/art.22033.
35. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K,

et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12-9. doi: 10.1007/s10165-008-0125-1. Epub 2008 Nov 1.

36. Leng X, Leszczynski P, Jeka S, et al.

Comparing tocilizumab biosimilar BAT1806/ ВПВ800 with reference tocilizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: a phase 3, randomised, multi-centre, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet Rheumatol*. 2024 Jan; 6(1): e40-e50. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00237-0.

37. Westermann R, Cordtz RL, Duch K, et al. Cancer risk with tocilizumab/sarilumab, abat-

cept, and rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a Danish cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Mar 7; keae140. doi: 10.1093/rheumatology/keae140.

38. Ghasemi K, Ghasemi K. Evaluation of the Tocilizumab therapy in human cancers: Latest evidence and clinical potential. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Dec;47(12):2360-2368. doi: 10.1111/jcpt.13781.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
30.09.2024/21.11.2024/23.11.2024

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Финансирование для этого исследования было предоставлено АО «Генериум». АО «Генериум» отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись было принято авторами и одобрено АО «Генериум». Все перечисленные авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

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.

Funding for this study was provided by Generium JSC. Generium JSC was responsible for the study design, data collection and analysis. The decision to submit the manuscript was made by the authors and approved by Generium JSC. All authors listed fulfil the criteria for authorship as defined by the International Committee of Medical Journal Editors.

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.

Акатова Е.В. <https://orcid.org/0009-0006-1219-1272>  
Бахарева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-0480-1510>  
Бугрова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-7134-9598>  
Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>  
Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>  
Древина Ю.Э. <https://orcid.org/0009-0003-6919-9775>  
Ершова О.Б. <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>  
Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>  
Иванова Ю.И. <https://orcid.org/0000-0001-6349-4587>  
Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>  
Костик М.М. <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>  
Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>  
Кусевич Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-2976-9724>  
Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>  
Мешков А.Д. <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108>

Нагорнова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>  
Носович Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-2891-4747>  
Полякова С.А. <https://orcid.org/0009-0000-7759-1193>  
Смолярчук Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>  
Сороцкая В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>  
Шварц Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>  
Шилова Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-0438-8554>  
Шостак М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>  
Юнонин И.Е. <https://orcid.org/0000-0002-0515-4362>  
Ахтямова-Пивировская Н.Е. <https://orcid.org/0000-0002-4548-7532>  
Хамитов Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-1314-894X>  
Маркова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>  
Загоруйко Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-5976-6444>  
Зуев Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5519-8358>

# Результаты трехлетнего наблюдения за динамикой течения нерентгенологического аксиального спондилоартрита

Грабовецкая Ю.Ю.<sup>1</sup>, Смирнов А.В.<sup>2,3</sup>, Черкасова М.В.<sup>3</sup>, Руднева А.А.<sup>4</sup>, Лиля А.М.<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград; <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>4</sup>ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», Калининград; <sup>5</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; <sup>2</sup>Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>3</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>4</sup>Россия, 236006, Калининград, ул. Барнаульская, 6;

<sup>5</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Выделение нерентгенологической стадии аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА) способствовало улучшению диагностики и расширению подходов к терапии на ранних стадиях заболевания. Однако сохраняются неудовлетворенные потребности в эффективном ведении пациентов с активным нр-аксСпА.

**Цель исследования** — оценить динамику нр-аксСпА у пациентов Калининградской области и выявить дополнительные факторы, влияющие на его рентгенологическое прогрессирование.

**Материал и методы.** Исходно и в течение 3 лет было обследовано 68 пациентов с нр-аксСпА, среди которых преобладали женщины (62%). Медиана возраста участников равнялась 27,5 [23,0; 33,3] года. Срок диагностики составил 1 [1; 2] год. Позитивность по HLA-B27-антигену выявлена в 40% случаев. Пациентам исходно и в динамике проводились стандартное клиническое и лабораторное обследование, рентгенография таза и магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов. Дополнительно были определены уровни цитокинов (висфатин, PPM1A, MIF, сывороточный кальпротектин), концентрация IgA-антител к CD74.

**Результаты и обсуждение.** Через 3 года наблюдения у 30 (44,1%) из 68 пациентов диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, у 16 (23,5%) он трансформировался в рентгенологический аксСпА (р-аксСпА), у 7 (10,3%) — в аксиальный псориатический артрит, у 13 (19,1%) клиническая картина перестала удовлетворять критериям нр-аксСпА, 2 (3%) больных выбыли из исследования. При анализе уровней висфатина, PPM1A, MIF и сывороточного кальпротектина различий между нр-аксСпА и р-аксСпА не обнаружено, тогда как средние концентрации IgA-антител к CD74 были несколько выше у пациентов с нр-аксСпА (7,4 и 5,0 нг/мл соответственно). Было показано, что при увеличении индекса ASDAS на 1 единицу шансы рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в р-аксСпА увеличивались в 3,308 раза.

**Заключение.** Медиана длительности диагностики нр-аксСпА в Калининградской области составила 1 год. В динамике через 3 года наблюдения у 44,1% пациентов диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, в 23,5% случаев наблюдалось рентгенологическое прогрессирование в р-аксСпА. Высокие значения индекса ASDAS и его повышение на 1 единицу увеличивали скорость рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в 3,308 раза. Трудности раннего выявления аксСпА в реальной практике диктуют необходимость организации референс-центров с целью получения экспертного мнения по вопросам дифференциальной диагностики и выбора терапии у пациентов с нр-аксСпА и анкилозирующим спондилитом.

**Ключевые слова:** нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; аксиальный спондилоартрит; рентгенологический аксиальный спондилоартрит; прогрессирование.

**Контакты:** Юлия Юрьевна Грабовецкая; [dr.grabovetskaya@mail.ru](mailto:dr.grabovetskaya@mail.ru)

**Для ссылки:** Грабовецкая ЮЮ, Смирнов АВ, Черкасова МВ, Руднева АА, Лиля АМ. Результаты трехлетнего наблюдения за динамикой течения нерентгенологического аксиального спондилоартрита. Современная ревматология. 2024;18(6):46–52.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-6-46-52

## Results of a three-year observation of the course of non-radiological axial spondyloarthritis

Grabovetskaya Yu. Yu.<sup>1</sup>, Smirnov A. V.<sup>2,3</sup>, Cherkasova M. V.<sup>3</sup>, Rudneva A. A.<sup>4</sup>, Lila A. M.<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region, Kaliningrad; <sup>2</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA, Moscow; <sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>4</sup>Center for specialized medical care of the Kaliningrad region, Kaliningrad; <sup>5</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad 236016, Russia; <sup>2</sup>28, Orehoviy Avenue, Moscow 115682, Russia; <sup>3</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>4</sup>6, Barnaulskaya Street, Kaliningrad, 236006, Russia; <sup>5</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Identification of the non-radiological stage of axial spondyloarthritis (nr-axSpA) has contributed to the improvement of diagnostics and the expansion of therapeutic approaches in the early stages of the disease. However, there is still an unmet need for effective treatment of patients with active nr-axSpA.

**Objective:** to evaluate the dynamics of nr-axSpA in patients in the Kaliningrad region and to identify additional factors influencing the radiological progression of the disease.

**Material and methods.** A total of 68 patients with nr-axSpA were examined at baseline and during 3 year follow-up, most of them were women (62%). The median age of the participants was 27.5 [23.0; 33.3] years. The duration of diagnosis was 1 [1; 2] years. HLA-B27 antigen positivity was present in 40% of cases. Patients at baseline and during follow-up underwent a standard clinical and laboratory examination, pelvic radiography and magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints. In addition, cytokine levels (visfatin, PPM1A, MIF, serum calprotectin) and the concentration of IgCD74 antibodies were determined.

**Results and discussion.** After 3 years of follow-up, the diagnosis still met the criteria for nr-axSpA in 30 (44.1%) of the 68 patients, in 16 (23.5%) it transformed into radiographic axSpA (r-axSpA), in 7 (10.3%) – to axial psoriatic arthritis, in 13 (19.1%) the clinical picture no longer met the criteria for nr-axSpA, 2 (3%) patients dropped out of the study. When analyzing the values of visfatin, PPM1A, MIF and serum calprotectin, no differences were found between nr-axSpA and r-axSpA, while the average concentrations of IgCD74 antibodies were slightly higher in patients with nr-axSpA (7.4 and 5.0 ng/ml respectively). It was shown that the probability of radiological progression from nr-axSpA to r-axSpA increased 3.308-fold with a one-unit increase in the ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) index.

**Conclusion.** The median duration of nr-axSpA diagnostics in the Kaliningrad region was 1 year. In terms of dynamics, after 3 years of observation, 44.1% of patients still met the criteria for nr-axSpA, and radiological progression to r-axSpA was observed in 23.5% of cases. High values of the ASDAS index and its increase by 1 unit increased the speed of radiological progression of nr-axSpA by 3.308 times. The difficulties in the early diagnosis of axSpA in practice necessitate the establishment of reference centers to obtain expert opinions on issues of differential diagnosis and treatment choices in patients with nr-axSpA and ankylosing spondylitis.

**Keywords:** non-radiological axial spondylitis; ankylosing spondylitis; axial spondylitis; radiological axial spondylitis; progression.

**Contact:** Yulia Yuryevna Grabovetskaya; [dr.grabovetskaya@mail.ru](mailto:dr.grabovetskaya@mail.ru)

**For reference:** Grabovetskaya YuYu, Smirnov AV, Cherkasova MV, Rudneva AA, Lila AM. Results of a three-year observation of the course of non-radiological axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):46–52.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-6-46-52

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (nr-аксСпА) представляет собой отдельный фенотип аксиального спондилоартрита (аксСпА), характеризующийся различными клиническими проявлениями, среди которых ведущим является хроническая боль в спине и области крестцово-подвздошных суставов (КПС). В 1985 г. М.А. Khan и соавт. [1] впервые обратили внимание на высокую частоту «хронической воспалительной боли в спине» и «боли в грудной клетке и скованности» у родственников больных анкилозирующим спондилитом (АС), позитивных по HLA-B27-антигену, но не имевших рентгенологических признаков сакроилиита (СИ). Было высказано предположение, что спектр клинических проявлений АС значительно шире, чем обозначено в Нью-Йоркских критериях, так как в части случаев могут наблюдаться симптомы, характерные для этого заболевания, но без структурных изменений в КПС. По мере внедрения магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало очевидным, что АС, или, по современной терминологии, рентгенологический аксСпА (р-аксСпА), начинается задолго до того, как становятся заметны определенные повреждения в данных суставах и, следовательно, клинический диагноз может быть поставлен до появления рентгенологического СИ [2]. Расширение терапевтических возможностей благодаря созданию нового класса лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), – а также поиск стратегий ранней диагностики способствовали разработке классификационных критериев, которые дифференцировали аксСпА на рентгеноло-

гический и нерентгенологический варианты [3]. Согласно критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), nr-аксСпА определяется при наличии у пациента хронической боли в спине, возникшей в возрасте до 45 лет, и МРТ-признаков активного СИ, но при отсутствии достоверных рентгенологических изменений в КПС, характерных для АС, в сочетании с одним клиническим признаком СпА. Альтернативным вариантом является позитивность по HLA-B27-антигену в комбинации с двумя клиническими признаками СпА [3].

В когортных исследованиях были обнаружены некоторые различия между р-аксСпА и nr-аксСпА, включая более высокую распространенность у лиц женского пола, несколько меньшую частоту позитивности по HLA-B27 и высокого уровня СРБ на нерентгенологической стадии. Несмотря на существующие различия, тяжесть, бремя и течение заболевания в значительной степени сопоставимы при р-аксСпА и nr-аксСпА, что подтверждает концепцию аксСпА как одной нозологии [4]. Продемонстрировано, что скорость прогрессирования структурных повреждений КПС относительно невысока: у 10–40% пациентов nr-аксСпА трансформируется в р-аксСпА в течение 2–10 лет [5, 6]. В недавнем многоцентровом исследовании с участием 246 пациентов с nr-аксСпА, которые наблюдались на протяжении 5 лет, были определены предикторы прогрессирования заболевания: мужской пол, наличие антигена HLA-B27, хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты и наличие активного СИ по данным МРТ [7].

Следует отметить, что разработка концепции аксСпА с выделением рентгенологической стадии, способствовала более быстрой диагностике и расширению подходов к терапии на ранних стадиях заболевания. Тем не менее существует неудовлетворенная потребность в распознавании и эффективном ведении пациентов с активным нр-аксСпА.

**Цель** настоящего исследования – оценка динамики течения нр-аксСпА у пациентов Калининградской области и выявление дополнительных факторов, влияющих на его рентгенологическое прогрессирование.

**Материал и методы.** Исходно в исследование было включено 80 пациентов, у которых клиническая картина заболевания, по мнению региональных специалистов, соответствовала критериям нр-аксСпА [2]. После включения в исследование рентгенограммы таза и МРТ КПС пациентов дополнительно оценивались экспертом референсного центра по СпА ФГБНУ «Национально-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Нащоковой», после чего у 12 (15,0%) больных диагноз был пересмотрен на АС. В дальнейшем динамика нр-аксСпА прослежена у 68 (85,0%) пациентов. Анализировались демографические, клинические и инструментальные данные, в том числе наличие активных и хронических воспалительных изменений в КПС. Определялись индексы ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), интенсивность боли в спине с использованием числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) в начале исследования и через 3, 6 и 36 мес наблюдения. Дополнительно измеряли уровни висфатина, PPM1A (протеинфосфатаза 1A), MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов), сывороточного кальпротектина, IgA-антител к CD74, а также СОЭ и СРБ.

Клиническое исследование было одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». Все пациенты добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование.

**Статистический анализ** проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.7. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы (ДИ) для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода проводилось с помощью метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена посредством логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

**Результаты.** Из 68 пациентов, включенных в исследование, большинство составляли женщины (62%). Медиана возраста участников равнялась 27,5 [23,0; 33,3] года. Длительность установления диагноза достигала 1 [1; 2] года. Позитивность по HLA-B27-антигену выявлена в 40% случаев. Артриты и

энтезит определялись у 32,4 и 66,2% больных соответственно. Внеклеточные проявления встречались в 17,4% случаев, в том числе псориаз – у 10% больных, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – у 7,4%, увеит – у 1.

Через 3 года наблюдения у 30 (44,1%) из 68 пациентов диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, у 16 (23,5%) он трансформировался в р-аксСпА, у 7 (10,3%) – в аксиальный псориатический артрит (аксПсА), у 13 (19,1%) клиническая картина перестала удовлетворять критериям нр-аксСпА, 2 (3%) больных выбыли из исследования. Исходно все пациенты, у которых диагноз был пересмотрен на аксПсА, имели энтезит, у 5 выявлен артрит периферических суставов, позитивными по HLA-B27-антигену были 4 больных. В процессе наблюдения у всех обследованных развился псориаз, при этом его распространенная форма и псориаз ногтей имелись у одинакового числа пациентов ( $n=4$ ). В динамике у 2 больных определялся множественный дактилит. Следует отметить, что по сравнению с р-аксСпА активность аксПсА по индексу BASDAI была выше как при первичном осмотре, так и через 6 мес наблюдения. Также при аксПсА чаще назначались ГИБП: в 57 и 19% случаев соответственно.

Сравнительная характеристика пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА представлена в табл. 1. Как видно из этой таблицы, больные с нр-аксСпА и р-аксСпА не различались по большинству параметров. Различия были обнаружены в длительности диагностики заболевания, которая достоверно запаздывала у пациентов с прогрессированием заболевания до АС, а также в частоте применения глюкокортикоидов (ГК), сульфасалазина (ССЗ), ГИБП и селективных иммунодепрессантов.

При оценке МРТ региональными специалистами значимых различий в частоте выявления активных и хронических воспалительных изменений (ВИ) в КПС у пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА не обнаружено. Остеит определялся в 37 и 52% наблюдений ( $p=0,92$ ), хронические ВИ – в 67 и 65% соответственно ( $p=0,194$ ). По данным экспертной оценки, у больных с р-аксСпА и аксПсА статистически значимо чаще диагностировали хронический СИ по сравнению с пациентами с нр-аксСпА (65 и 33% случаев соответственно;  $p=0,021$ ).

При анализе уровня висфатина, PPM1A, MIF и сывороточного кальпротектина различий между нр-аксСпА и р-аксСпА не отмечено, тогда как средние концентрации антител IgA к CD74 были несколько выше у пациентов с нр-аксСпА (7,4 и 5,0 нг/мл соответственно).

Оценка параметров активности заболевания проводилась при первичном обследовании и в динамике через 3, 6 и 36 мес (табл. 2). Согласно представленным данным, на момент установления диагноза и через 3 мес у пациентов с р-аксСпА фиксировались значимо более высокие значения СРБ и ASDAS, через 6 мес различия между группами отмечались лишь по показателю MASES, через 3 года все параметры клинической и лабораторной активности были значимо выше у пациентов с АС.

На следующем этапе была разработана прогностическая модель вероятности рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в р-акСпА через 3 года наблюдения методом бинарной логистической регрессии в зависимости от значений ASDAS. При увеличении индекса ASDAS на 1 единицу шансы рентгенологического прогрессирования увеличивались в 3,308 раза (табл. 3). Исходя из значения коэффициента де-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА  
Table 1. Comparative characteristics of patients with nr-axSpA and r-axSpA

Показатель	Нр-акс-СпА (n=30)	Р-аксСпА (n=16)	p
Мужчины, n (%)	12 (40,0)	4 (25,0)	0,289
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [22; 31]	31 [24; 36]	0,216
Длительность установления диагноза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0–2]	1,5 [1–3]	0,042*
HLA-B27+, n (%)	11 (36,7)	9 (56,3)	0,364
Артрит, n (%)	21 (70,0)	12 (50,0)	0,311
Энтезит, n (%)	17 (56,7)	14 (87,5)	0,065
Внескелетные проявления, n (%)	2 (6,7)	5 (31,3)	0,086
Псориаз, n (%)	1 (3,3)	1 (6,3)	1,0
ВЗК, n (%)	1 (3,3)	3 (18,7)	0,059
Увеит, n (%)	0 (0,0)	1 (6,3)	0,375
ГК, n (%)	2 (6,7)	5 (31,3)	0,022*
ССЗ, n (%)	4 (13,3)	11 (56,3)	0,009*
МТ, n (%)	4 (13,3)	7 (43,7)	0,074
ГИБП и селективные иммунодепрессанты, n (%)	0 (0,0)	3 (18,8)	0,047*
Висфатин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1–0,1]	0,1 [0,1–0,1]	–
РРМ1А, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1–0,1]	0,1 [0,1–0,1]	–
МIF, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,7 [1,4–10,6]	5,7 [3,8–10,9]	0,360
Сывороточный кальпротектин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [1,8–5,3]	3,95 [2,5–6,0]	0,509
Антитела IgA к CD74, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,4 [3,2–9,5]	5,0 [3,6–10,5]	0,296

**Примечание.** МТ – метотрексат. Здесь и в табл. 2, 3: \* – статистически значимые различия показателей ( $p < 0,05$ ).

терминации Найджелкерка, модель объясняет 31,4% наблюдаемой дисперсии.

**Обсуждение.** Одной из основных проблем в лечении СпА остается выявление заболевания на ранней стадии, особенно аксиальных форм, основным симптомом которых является боль в спине, которая в большинстве случаев носит воспалительный характер. Однако наличие воспалительной боли в спине (ВБС) не является достаточно специфичным тестом. Было показано, что только четверть пациентов, направленных на МРТ в связи с ВБС и подозрением на СИ, действительно имели эту патологию [8], а вероятность того, что при диагностике ВБС будет подтвержден аксСпА, составляет не более 3,7 [9]. Шансы увеличиваются только при учете дополнительных клинических критериев, таких как хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты, передний увеит, периферический артрит и т. д.

За последние 10–15 лет было предложено много подходов для улучшения ранней диагностики аксСпА – как для формирования однородных групп пациентов с целью включения их в протоколы клинических исследований, так и в реальной практике. Одними из ключевых моментов стали разработка ASAS классификационных критериев аксСпА и выделение нр-аксСпА [2], широкое внедрение МРТ для выявления СИ

на рентгенологических стадиях, а также стандартизация термина «ранний аксСпА». Согласно консенсусу экспертов ASAS, «ранний аксСпА» определяется при длительности заболевания  $\leq 2$  года при наличии у пациента аксиальных симптомов, расцениваемых ревматологом как относящиеся к проявлениям данного заболевания [10]. Несмотря на усилия, направленные на совершенствование раннего выявления аксСпА, средний срок его диагностики в мире составляет более 7 лет [11]. В то же время имеются и положительные тенденции. Так, результаты неинтервенционного многоцентрового исследования, целью которого являлось описание когорты пациентов с нр-аксСпА и подходов к его диагностике в Российской Федерации, показали, что медиана длительности заболевания составила 3 года, а более чем у трети больных – менее 2 лет [12]. В нашей когорте нр-аксСпА медиана длительности установления диагноза равнялась 1 году. По данным международных многоцентровых исследований, значимых временных различий в сроках диагностики нр-аксСпА и АС не отмечено [13], тогда как в нашей работе средняя длительность диагностики была выше у пациентов, у которых впоследствии развился р-аксСпА. Можно предположить, что в одном случае «попадание», а в другом «непопадание» в «окно возможностей» оказало непосредственное влияние на прогрессирование нр-аксСпА.

Таблица 2. Показатели активности заболевания у пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА, Ме [25-й; 75-й перцентили]  
 Table 2. Disease activity indicators in patients with nr-axSpA and r-axSpA, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	Нр-акс-СпА (n=30)	Р-аксСпА (n=16)	p
<b>При первичном обследовании</b>			
СРБ, мг/л	6 [5; 10]	12,5 [9; 25]	<0,001*
BASDAI	5,6 [4,6; 7,1]	4,8 [4,3; 5,5]	0,164
BASFI	2,7 [2,1; 3,4]	2,0 [1,4; 3,1]	0,096
MASES	2 [1; 4]	3 [2; 6]	0,068
Боль в спине по ЧРШ	6 [5; 7]	5 [4; 7]	0,656
ASDAS	1,6 [1,3; 2,3]	2,9 [2,1; 3,7]	0,002*
<b>Через 3 мес</b>			
СРБ, мг/л	5 [3; 7]	10 [6; 14]	0,008*
BASDAI	4,5 [3,8; 5,3]	5,0 [4,1; 5,2]	0,792
BASFI	2,2 [1,4; 3,1]	1,9 [1,4; 2,9]	0,474
MASES	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,090
Боль в спине по ЧРШ	4 [3; 5]	3 [3; 4]	0,073
ASDAS	1,6 [1,1; 2,0]	2,2 [2,1; 2,9]	0,005*
<b>Через 6 мес</b>			
СРБ, мг/л	5 [4; 6]	6 [4; 9]	0,280
BASDAI	3,1 [2,4; 4,6]	3,7 [3,2; 4,7]	0,504
BASFI	1,6 [1,3; 2,4]	1,3 [1,1; 2,0]	0,253
MASES	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,038*
Боль в спине по ЧРШ	4 [3; 5]	4 [2; 6]	0,770
ASDAS	1,6 [1,2; 2,1]	1,9 [1,3; 2,4]	0,387
<b>Через 36 мес</b>			
СРБ	4 [3; 6]	7 [5; 10]	0,005*
BASDAI	2,5 [2,0; 3,8]	4,8 [4,1; 6,5]	<0,001*
BASFI	1,1 [1,0; 1,5]	2,4 [1,7; 3,5]	<0,001*
MASES	0 [0; 1]	3 [2; 4]	<0,001*
Боль в спине по ЧРШ	2 [1; 4]	5 [4; 6]	<0,001*
ASDAS	0,9 [0,5; 1,2]	2,1 [1,3; 2,8]	<0,001*

Ряд когортных исследований подтверждает наличие некоторых различий в характеристиках пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА [4]. При сравнении основных клинических проявлений в нашей когорте больных нр-аксСпА с ранее опубликованными международными и отечественными данными существенных различий не получено. Обращает на себя внимание более низкая частота носительства HLA-B27-антигена (40%) в отличие от таковой в исследовании NiSpAR [12], в котором генетическая предрасположенность определялась у 52,2% участников, а также от московской когорты KoPCar (Когорта Раннего Спондилоартрита) – 89,2% [14]. В одной

из недавних работ было продемонстрировано, что у европейцев тест на HLA-B27 был положительным в 57,6% случаев, а у азиатов этот показатель был более высоким – 80,3%. Имеются и региональные различия как в клинической картине аксСпА, так и в частоте обнаружения HLA-B27 [11]. Полученные результаты подтверждают, что в клинической практике необходимо учитывать различия в фенотипе аксСпА, особенно на этапе ранней диагностики.

Через 3 года наблюдения из 68 пациентов, включенных в исследование, у 44,1% диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, у 23,5% за этот же период отмечено

Таблица 3. Характеристики связи значений ASDAS с вероятностью рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА через 3 года  
Table 3. Characteristics of the ASDAS relationship with the probability of radiological progression of nr-axSpA after 3 years

Предиктор	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ASDAS-CPB	3,308; 1,533–7,142	0,002*	3,308; 1,533–7,142	0,002*

рентгенологическое прогрессирование СИ, что позволило пересмотреть диагноз на АС. Скорость прогрессирования структурных повреждений в КПС в целом в группе нр-аксСпА составляет примерно 10–40% в течение 2–10 лет. Однако у больных с высокой воспалительной активностью заболевания рентгенологические признаки достоверного СИ развиваются гораздо быстрее [4]. В настоящее время выделяются модифицируемые и немодифицируемые факторы прогрессирования аксСпА. К первым относят активный СИ, высокую активность заболевания, повышение уровня провоспалительных цитокинов, курение, ко вторым – носительство HLA-B27, мужской пол и наличие синдесмофитов [15]. Наши результаты совпадают с ранее полученными данными и демонстрируют, что высокий индекс ASDAS и его повышение на 1 единицу увеличивают шансы рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в 3,308 раза. При оценке профиля цитокинов (висфатин, PPM1A, MIF, сывороточный кальпротектин) значимых различий между нр-аксСпА и р-аксСпА установлено не было, тогда как в ранее проведенных исследованиях показано, что висфатин и сывороточный кальпротектин могут рассматриваться как биомаркеры рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА [16, 17].

С практической точки зрения важным представляется то, что в 10,3% случаев произошла трансформация нр-аксСпА в аксПсА, а у 19,1% больных за время наблюдения диагноз

был снят. Сходные результаты были получены ранее в исследовании NiSpAR [12], в котором у 19,5% пациентов в соответствии с независимой оценкой экспертов признаков аксСпА не было. По данным Е.Е. Губарь и соавт. [18], критериям аксСпА соответствуют 80% больных с ПсА и поражением позвоночника.

Таким образом, трудности дифференцирования боли в спине, связанной с аксСпА, от боли в спине, не связанной с аксСпА, некорректное использование классификационных критериев ASAS в качестве диагностических, сложности в интерпретации данных визуализационных методов диагностики создают существенные препятствия на этапе установления диагноза, особенно на ранней стадии.

**Заключение.** Медиана длительности диагностики нр-аксСпА в Калининградской области составила 1 год. В динамике через 3 года наблюдения у 44,1% пациентов диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, в 23,5% случаев наблюдалось рентгенологическое прогрессирование в р-аксСпА. Высокий индекс ASDAS и его повышение на 1 единицу увеличивали скорость рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в 3,308 раза. Трудности раннего выявления аксСпА в реальной практике обуславливают необходимость организации референс-центров с целью получения экспертного мнения по вопросам дифференциальной диагностики и выбора терапии у пациентов с нр-аксСпА и АС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, et al. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum.* 1985 Jan;28(1):40-3. doi: 10.1002/art.1780280107.
- van der Heijde D, Molto A, Ramiro S, et al. Goodbye to the term 'ankylosing spondylitis', hello 'axial spondyloarthritis': time to embrace the ASAS-defined nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2024 Apr 11;83(5):547-549. doi: 10.1136/ard-2023-225185.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
- Poddubnyy D. Challenges in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2023 Jan;90(1):105468. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105468. Epub 2022 Sep 28
- Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural progression in axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2020 Mar;87(2):131-136. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.04.006. Epub 2019 May 5.
- 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
- Poddubnyy D, Sieper J, Akar S, et al. Radiographic Progression in Sacroiliac Joints in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From a Five-Year International Observational Study. *ACR Open Rheumatol.* 2024 Feb; 6(2):103-110. doi: 10.1002/acr2.11642. Epub 2023 Dec 18.
- Eshed I, Lidar M. MRI Findings of the Sacroiliac Joints in Patients with Low Back Pain: Alternative Diagnosis to Inflammatory Sacroiliitis. *Isr Med Assoc J.* 2017 Nov;19(11):666-669.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1000-8. doi: 10.1002/art.20990.
- Navarro-Compan V, Benavent D, Capelusnik D, et al. ASAS consensus definition of early axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2024 Aug 27;83(9):1093-1099. doi: 10.1136/ard-2023-224232.
- Poddubnyy D, Sommerfleck F, Navarro-Compan V, et al. Regional differences in clinical phenotype of axial spondyloarthritis: results from the International Map of Axial Spondyloarthritis (IMAS). *Rheumatology (Oxford).* 2024 Sep 1;63(9):2328-2335. doi: 10.1093/rheumatology/kead665.
- Дубинина ТВ, Лиля АМ, Квасова ЕВ, и др. Результаты неинтервенционного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом в условиях реальной клинической практики Российской Федерации (NiSpAR). Современная ревматология. 2024;18(2):41-50. [Dubinina TV, Lila AM, Kvasova EV, et al. Results of a non-interventional multicenter study of management of patients with non-radiological axial spondyloarthritis in real-life clinical practice in the Russian Federation (NiSpAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):41-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/19967012-2024-2-41-50
- Burgos-Varga R, Wei JC, Rahman MU,

- et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jun 7;18(1):132. doi: 10.1186/s13075-016-1027-9.
14. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АВ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5): 33-7. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AV, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: two stages of a disease? *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5): 33-7. (In Russ.)].
15. Magrey M, Schwartzman S, de Peyrecave N, et al. Nonradiographic axial spondyloarthritis: expanding the spectrum of an old disease: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(15):e29063. Published 2022 Apr 15. doi:10.1097/MD.00000000000029063
16. Tung KK, Chen ST, Lee CH, et al. Calprotectin in spondyloarthritis and gut inflammation, is it clinically meaningful? *Int J Rheum Dis*. 2023 Apr;26(4):609-612. doi: 10.1111/1756-185X.14619.
17. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes SF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10
18. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ и др. Сравнительная характеристика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2024;62(2):168-175. [Gubar EE, Korotaeva TV, Dubinina TV, et al. Comparative characteristics of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(2):168-175. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-168-175>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.07.2024/20.11.2024/26.11.2024

#### 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.

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

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

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

Руднева А.А. <https://orcid.org/0009-0008-6901-8192>

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

# Ассоциация аллелей генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 с синдромом Шегрена и продукцией аутоантител к Ro/SSA и La/SSB

Гусева И.А.<sup>1</sup>, Чанышев М.Д.<sup>2</sup>, Торгашина А.В.<sup>1</sup>, Власенко Н.В.<sup>2</sup>, Хван Ю.И.<sup>1</sup>, Самаркина Е.Ю.<sup>1</sup>, Шабатина М.В.<sup>1</sup>, Хафизов К.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>2</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А

По данным зарубежной литературы, аллели HLA могут быть связаны с предрасположенностью к развитию синдрома Шегрена (СШ), в первую очередь с продукцией аутоантител к антигенам Ro/SSA (анти-Ro/SSA) и La/SSB (анти-La/SSB). В России подобные исследования не проводились.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь аллелей генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 с риском развития СШ и продукцией анти-Ro/SSA и анти-La/SSB.

**Материал и методы.** В исследование включено 80 пациентов с СШ или болезнью Шегрена (БШ). Все больные соответствовали критериям СШ ACR/EULAR 2016 г. У 67 (83,8%) пациентов выявлены анти-Ro/SSA и анти-La/SSB, причем у 37 имелась комбинация анти-Ro/SSA/анти-La/SSB, у 30 – только анти-Ro/SSA, и у 13 эти антитела не обнаружены. Контрольную группу составили 160 здоровых доноров крови без аутоиммунных заболеваний (АИЗ) и отягощенной наследственности по АИЗ, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Высокопроизводительное секвенирование аллелей генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 проводилось на платформе Illumina MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3. Для амплификации экзонов генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 использовались 56 специально разработанных праймеров, содержащих на 5'-концах адаптеры Illumina для последующей индексации. Статистическая обработка данных, включающая сравнение частоты аллелей HLA в группе пациентов с СШ/БШ и в контрольной группе, проводилась в программной среде Python с использованием библиотек NumPy, Pandas, Scikit-learn.

**Результаты и обсуждение.** В группе больных по сравнению с контрольной группой было отмечено увеличение частоты аллеля HLA-A\*01:01:01 (отношение шансов, ОШ 3,28; 95% доверительный интервал, ДИ 1,90–5,67;  $p < 0,001$ ), аллеля В\*08:01:01 (ОШ 5,41; 95% ДИ 3,00–9,82;  $p < 0,001$ ), аллеля С\*07:01:01 (ОШ 5,12; 95% ДИ 2,57–10,19;  $p < 0,001$ ), аллеля DRB1\*03:01:01 (ОШ 3,78; 95% ДИ 2,27–6,30;  $p < 0,001$ ). Кроме того, все 2-, 3- и 4-аллельные комбинации значительно чаще встречались в группе больных по сравнению с контрольной группой. Наиболее статистически значимыми комбинациями аллелей как маркеров риска развития СШ являлись 2-аллельный гаплотип В\*08:01:01-DRB1\*03:01:01 (ОШ 6,65; 95% ДИ 3,37–13,14;  $p < 0,001$ ) и 4-аллельный гаплотип А\*01:01:01-В\*08:01:01-С\*07:01:01-DRB1\*03:01:01 (ОШ 6,05; 95% ДИ 2,71–13,51;  $p < 0,001$ ). Наиболее значимая взаимосвязь продукции анти-Ro/SSA/анти-La/SSB была выявлена с гаплотипами В\*08:01:01-DRB1\*03:01:01 (ОШ 9,50; 95% ДИ 4,16–21,70;  $p < 0,001$ ) и А\*01:01:01-В\*08:01:01-С\*07:01:01-DRB1\*03:01:01 (ОШ 7,20; 95% ДИ 2,81–18,43;  $p < 0,001$ ). У 30 больных с продукцией только анти-Ro/SSA ассоциация с указанными гаплотипами была менее выражена, хотя и оставалась высокой.

Малая выборка больных без анти-Ro/SSA и анти-La/SSB ( $n=13$ ) не позволила выявить статистически значимые ассоциации с аллелями/гаплотипами HLA.

**Заключение.** Установлена статистически значимая ассоциация ряда аллелей/гаплотипов HLA, входящих в предковый гаплотип 8.1 (АН8.1), как маркеров предрасположенности к СШ и продукции анти-Ro/SSA и анти-La/SSB.

**Ключевые слова:** болезнь Шегрена; синдром Шегрена; аутоантитела к Ro/SSA; аутоантитела к La/SSB; HLA; аллели HLA; гаплотипы HLA; предковый гаплотип 8.1 (АН8.1).

**Контакты:** Ирина Анатольевна Гусева; [irrgus@yandex.ru](mailto:irrgus@yandex.ru)

**Для ссылки:** Гусева ИА, Чанышев МД, Торгашина АВ, Власенко НВ, Хван ЮИ, Самаркина ЕЮ, Шабатина МВ, Хафизов КФ. Ассоциация аллелей генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 с синдромом Шегрена и продукцией аутоантител к Ro/SSA и La/SSB. Современная ревматология. 2024;18(6):53–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-53-60

## Association between the HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DRB1 gene alleles and Sjögren's syndrome with anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies production Guseva I.A.<sup>1</sup>, Chanyshev M.D.<sup>2</sup>, Torgashina A.V.<sup>1</sup>, Vlasenko N.V.<sup>2</sup>, Khvan Yu.I.<sup>1</sup>, Samarkina E.Yu.<sup>1</sup>, Shabatina M.V.<sup>1</sup>, Khafizov K.F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Rosпотребнадзор, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>3A, Novogireevskaya Street, Moscow 111123, Russia

Literature data suggest that HLA alleles may be associated with the development of Sjögren's syndrome (SS) and the production of autoantibodies against the Ro/SSA and La/SSB antigens. However, such studies have not been conducted in Russia.

**Objective:** to study the association between alleles of the HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DRB1 genes and the risk of developing SS and the production of autoantibodies.

**Material and methods.** The study included 80 patients with SS or Sjögren's disease (SD). All patients met the ACR/EULAR criteria, 2016. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies were detected in 67 patients (83.8%), 37 patients had the combination anti-Ro/SSA/anti-La/SSB, 30 patients had only anti-Ro/SSA, and 13 patients did not have these antibodies. The control group consisted of 160 healthy blood donors without autoimmune diseases and without a family history of autoimmune diseases, who were comparable in gender and age to the patient group.

High-throughput sequencing of the alleles of the HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DRB1 genes was performed on the Illumina MiSeq platform using the MiSeq Reagent Kit v3. To amplify the exons of the HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DRB1 genes, 56 specially designed primers containing Illumina adapters at the 5' ends for subsequent indexing were used. Statistical data processing, including comparison of the frequencies of HLA alleles in the group of patients with SS/SD and in the control group, was performed in the Python software environment using the Numpy, Pandas and scikit-learn libraries.

**Results and discussion.** In the group of patients compared to the control group we observed an increase in frequency for the alleles HLA-A\*01:01:01 (OR=3.28, 95% CI [1.90–5.67],  $p<0.001$ ), B\*08:01:01 (OR=5.41, 95% CI [3.00–9.82],  $p<0.001$ ), C\*07:01:01 (OR=5.12, 95% CI [2.57–10.19],  $p<0.001$ ), DRB1\*03:01:01 (OR=3.78, 95% CI [2.27–6.30],  $p<0.001$ ). In addition, all 2-, 3- and 4-allele combinations were significantly more frequent in the patient group compared to the controls. The most significant combinations of alleles as risk markers for the development of SS were the 2-allele haplotype B\*08:01:01-DRB1\*03:01:01 (OR=6.65, 95% CI [3.37–13.14],  $p<0.001$ ) and the 4-allele haplotype A\*01:01-B\*08:01-C\*07:01-DRB1\*03:01 (OR=6.05, 95% CI [2.71–13.51],  $p<0.001$ ). The most significant correlation between the production of two autoantibodies anti-Ro/SSA/anti-La/SSB was found for the haplotypes B\*08:01:01-DRB1\*03:01:01 (OR=9.50, 95% CI [4.16–21.70],  $p<0.001$ ) and A\*01:01:01-B\*08:01:01-C\*07:01:01-DRB1\*03:01:01 (OR=7.20, 95% CI [2.81–18.43],  $p<0.001$ ). In the group of 30 patients who only produced anti-Ro/SSA, the association with the above-mentioned haplotypes was less pronounced, although it remained high. Small sample of patients without anti-Ro/SSA and anti-La/SSB (13 patients), did not allow to determine statistically significant associations with HLA alleles/haplotypes.

**Conclusion.** A statistically significant association was found between several HLA alleles/haplotypes belonging to ancestral haplotype 8.1 (AH 8.1) as markers of susceptibility to SS and the production of Ro/SSA and La/SSB autoantibodies.

**Keywords:** Sjögren's disease; Sjögren's syndrome; Ro/SSA autoantibodies; La/SSB autoantibodies; HLA; HLA alleles; HLA haplotypes; ancestral haplotype 8.1 (AH8.1).

**Contact:** Irina Anatolievna Guseva; [irrgus@yandex.ru](mailto:irrgus@yandex.ru)

**For reference:** Guseva IA, Chanyshv MD, Torgashina AV, Vlasenko NV, Khvan YuI, Samarkina EYu, Shabatina MV, Khafizov KF. Association between the HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DRB1 gene alleles and Sjögren's syndrome with anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies production. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):53–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-53-60

Синдром Шегрена (СШ) — хроническое аутоиммунное лимфопрлиферативное ревматическое заболевание, характеризующееся преимущественно ксеростомией и сухим кератоконъюнктивитом с лимфоцитарной инфильтрацией слюнных и слезных желез. Спектр клинических проявлений СШ простирается от органоспецифического заболевания, поражающего экзокринные железы, до системного заболевания с вовлечением легких, опорно-двигательного аппарата, почек, гематологическими, гастроэнтерологическими, дерматологическими и неврологическими нарушениями. СШ может возникать как самостоятельное заболевание (первичный СШ, или болезнь Шегрена, БШ) или в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), таким как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка и др. (вторичный СШ, или СШ). Важным диагностическим критерием СШ/БШ является обнаружение аутоантител. Антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) выявляются у 50–80% пациентов, антитела к La/SSB (анти-La/SSB) — у 30–60%. Также часто присутствуют антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор (РФ) [1, 2]. Этиологические факторы СШ/БШ до конца не выяснены. Однако, исходя из современной патогенетической модели, существенный вклад в развитие заболевания могут вносить как генетические и эпигенетические компоненты [3], так и факторы окружающей среды [4]. Не исключают и участия вирусов, особенно вируса Эпштейна–Барр [5] и вируса Коксаки [6].

Среди всех выявленных к настоящему времени генетических факторов именно система HLA связана с наиболее

высокой предрасположенностью к развитию СШ. Важным гистологическим признаком СШ является эктопическая (аномальная) экспрессия молекул МНС (Major Histocompatibility Complex) / HLA (Human Leukocyte Antigen) на железистых эпителиальных клетках, что подтверждено полногеномным транскрипционным профилем эпителиальных клеток малых слюнных желез пациентов с СШ. Экспрессия генов HLA у пациентов с СШ статистически значимо отличается от таковой у здоровых лиц контрольной группы [7]. Исследования на генетических, животных моделях СШ (мышь RbAp48-tg) показали, что эктопическая экспрессия молекул МНС класса II опосредована генетическими факторами. Так, интерферон  $\gamma$ , продуцируемый эпителиальными клетками слюнных желез мышей RbAp48-tg, индуцирует экспрессию регуляторного фактора интерферона I (IRF-1) и трансактиватора главного комплекса гистосовместимости класса II (СИТА), которые являются первичными регуляторами молекул МНС класса II [8]. Из-за эктопической экспрессии молекул МНС класса II железистые эпителиальные клетки могут действовать как антигенпрезентирующие клетки и способствовать развитию СШ-подобного заболевания.

МНС, также известный как локус HLA, занимает около 4 мегабаз (МБ), т. е. 4 млн пар нуклеотидов, на коротком плече хромосомы 6 (бр21.3). Молекулы, кодируемые этой областью, участвуют в презентации антигена, регуляции воспаления, функционировании системы комплемента, а также во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, что ука-

зывает на важность МНС при иммуноопосредованных, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях [9].

Впервые ассоциация между СШ и антигеном HLA-DR3 класса II при неравновесии по сцеплению с антигеном HLA-B8 класса I была описана у европеоидов [10], а позднее было установлено, что антигены HLA-B8 и HLA-DR3 входят в большое число генов, находящихся в неравновесии по сцеплению и формирующих предковый гаплотип (Ancestral Haplotype, AH) 8.1 [11, 12]. AH8.1 представляет собой чрезвычайно длинную (>4 МБ) комбинацию аллелей: *HLA-A1*, *Cw7*, *B8*, *TNFAB\*a2b3*, *TNFN\*S*, *C2\*C*, *Bf\*s*, *C4A\*Q0*, *C4B\*1*, *DRB1\*03:01*, *DQA1\*05:01*, *DQB1\*02:01*, которая чрезвычайно консервативна из-за наличия в этой области неравновесия по сцеплению. Этот устойчивый гаплотип – самый значительный по величине и частоте (7,5–10%) у европеоидов, особенно в странах Северной Европы [13]. Его элементы детерминируют развитие различных звеньев патогенеза ряда АИЗ, являясь маркерами риска этой группы заболеваний [14]. На рисунке представлены гены HLA класса I и II и гены класса III внутри HLA-региона, составляющие гаплотип AH8.1 [15].

Считается, что наиболее важными генами *HLA*, участвующими в формировании предрасположенности к БШ/СШ и продукции аутоантител, являются аллели генов *HLA-DR* и *HLA-DQ* класса II. Поэтому исследования последних 15–20 лет касались главным образом этих генов и было выявлено, что, как и ожидалось, пациенты с СШ различного этнического происхождения несут разные аллели/гаплотипы восприимчивости *HLA*, которые, в свою очередь, ассоциированы с продукцией анти-Ro/SSA и анти-La/SSB [16, 17]. По нашим данным, в России подобные исследования не проводились.

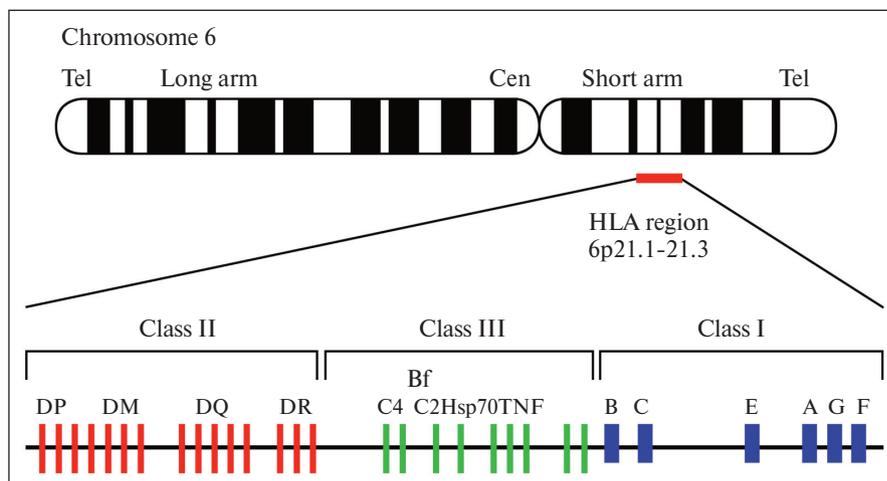
**Целью** настоящей работы явилось изучение взаимосвязи аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1* с риском развития БШ/СШ и продукции анти-Ro/SSA и анти-La/SSB в российской популяции больных.

**Материал и методы.** В исследование включено 80 больных БШ/СШ. У 61 из них диагностирована БШ как самостоятельное заболевание и у 19 – СШ в сочетании с каким-либо другим АИЗ. Все больные соответствовали критериям СШ ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [18] и наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2020–2022 гг. Среди больных преобладали женщины (95%). Средний возраст пациентов на момент включения составил 48,5±14,7 года, медиана длительности заболевания – 7 (3–12) лет. Средний возраст появления первых клинических признаков заболевания – 39,5±15,7 года.

У 67 (83,8%) пациентов были выявлены анти-Ro/SSA и анти-La/SSB, причем у 37 из них имелась комбинация анти-Ro/SSA/анти-La/SSB, а у 30 – только анти-Ro/SSA, и у 13 эти антитела не обнаружены.

Преимущественно железистое поражение наблюдалось у 33 (41,3%) пациентов, у остальных 47 (58,7%) отмечались

системные проявления, включая интерстициальное поражение легких (n=10), тяжелую полиневропатию (n=4), артрит (n=11). Высокая активность заболевания с гиперпротеинемией, гипергаммаглобулинемией, геморрагическими высыпаниями выявлена в 19 (23,8%) случаях. Тяжелое поражение глаз с эпителиопатией роговицы сформировалось у 24 (30,0%) больных. Высокая активность по ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) наблюдалась у 11 (13,8%) пациентов, средняя – у 18 (22,5%), низкая – у 51 (63,8%). У 23 (28,7%) больных течение БШ/СШ сопровождалось глубокой лейкопенией со снижением числа лейкоцитов до <3000/мкл, у 5 (6,3%) – криоглобулинемией.



Строение локуса *HLA* на коротком плече 6-й хромосомы  
The structure of the *HLA* locus on the short arm of chromosome 6

У 19 (23,8%) пациентов имелось сочетание БШ/СШ с другими АИЗ, включая РА (n=9), системную склеродермию (n=4), идиопатические воспалительные миопатии (n=3), аутоиммунный гепатит (n=1), саркоидоз с поражением легких (n=1), гипокомплементарный васкулит (n=1).

У всех больных при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови в пробирки с К2ЭДТА (4 мл), которые хранились в замороженном виде при -70 °С до момента выделения ДНК и проведения генотипирования.

В качестве контрольной группы была сформирована выборка из 160 здоровых доноров крови без АИЗ и отягощенной наследственности по АИЗ, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных (материал ФБНУ «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора).

ДНК выделена из образцов крови с помощью коммерческих наборов «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Высокопроизводительное секвенирование аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1* проводилось на платформе Illumina MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600 циклов).

Предварительно были проведены следующие процедуры.

1. Для амплификации экзонов генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1* использовались 56 специально разработанных праймеров, содержащих на 5'-концах адаптеры Illumina для последующей индексации. Амплификация осуществлялась при следующих условиях: 95 °С 3 мин, 16 циклов – 95 °С 30 с, 60 °С 30 с, 72 °С 40 с. Каждая реакция полимеразной

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных  
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	БШ/СШ (n=80)	БШ (n=61)
Пол, n: женщины/мужчины	76/4	60/1
Возраст на момент включения в исследование, годы, M±SD	48,5±14,7	47,7±14,2
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 12]	7 [3; 13]
Аутоантитела, n (%):		
АНФ	80 (100)	61 (100)
только АНФ	13 (16,3)	8 (13,1)
АНФ + анти-Ro/SSA	30 (37, 5)	22 (36,1)
АНФ + анти-Ro/SSA/анти-La/SSB	37 (46,3)	31 (50,8)
IgM РФ	41 (51,3)	28 (45,9)

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор.

пользовалась поправка Бонферрони. Так как число проверяемых гипотез, как правило, не превышало 10, то для большинства тестов с учетом поправки  $p < 0,005$ .

Использовались статистическая программа SPSS v.17.0. Применялись методы параметрической и непараметрической обработки результатов. Для данных с нормальным распределением были рассчитаны средние величины (M) и среднеквадратичные отклонения (SD), для сравнения двух независимых выборок использовался t-критерий. При асимметричном распределении вариабельностей данные были представлены как медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й процентиля]).

цепной реакции (ПЦР) содержала праймеры, 10 мкл ПЦР-смеси Blue 2 (Amplisens), 1,4 мкл смеси dNTP 4,4 mM (Amplisens), 10 мкл ДНК исследуемого образца и воду mQ до объема 25 мкл.

2. Продукты ПЦР двух пулов смешивались и очищались с помощью магнитных частиц AMPure XP beads в соотношении 0,8:1.

3. Присоединение индексов осуществлялось с помощью ПЦР при следующих условиях: 95 °C 3 мин, 25 циклов – 95 °C 30 с, 55 °C 30 с, 72 °C 45 с. Каждая реакция ПЦР содержала стандартные олигонуклеотидные индексы Illumina в концентрациях 200 нМ, 10 мкл ПЦР-смеси Blue 2 (Amplisens), 1,4 мкл смеси dNTP 4,4 mM (Amplisens), 5 мкл очищенных ампликонов и воду mQ до объема 25 мкл.

4. Полученные ампликоны смешивались, после чего проводилась очистка с помощью магнитных частиц AMPure XP beads в соотношении 0,8:1.

5. Концентрация очищенной библиотеки измерялась с использованием флуориметра Qubit 4.0 и набора Qubit dsDNA HS Assay Kit. Качество полученной библиотеки оценивалось с помощью биоанализатора Agilent 2100 и набора Agilent High-sensitivity DNA kit.

Биоинформатическая обработка данных включала контроль качества прочтений NGS с помощью FastQC. Адаптерные последовательности удалялись из прочтений посредством Trimmomatic. Последовательности праймеров удалялись из прочтений с помощью Cutadapt. Для картирования прочтений на референсный геном GRCh38 использовалась утилита Bowtie2. Аллели *HLA* определялись на основе полученного BAM-файла с использованием программы SpecHLA и верифицировались специально разработанным скриптом.

Статистическая обработка данных, включавшая сравнение частот аллелей *HLA* в группе пациентов с БШ/СШ и в контрольной группе, проводилась в программной среде Python с использованием библиотек NumPy, Pandas, Scikit-learn.

Для сравнения частот аллелей и гаплотипов применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Для оценки меры риска развития болезни или любого параметра как дихотомической переменной (есть признак, нет признака) вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). При проверке ряда гипотез ис-

Для сравнения двух независимых выборок применялся критерий Манна–Уитни.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

**Результаты.** Демографические и клинико-лабораторные показатели больных представлены в табл. 1.

Все клинико-демографические и иммунологические параметры в группах БШ/СШ и БШ статистически значимо не различались.

*Анализ взаимосвязи «случай–контроль».* В табл. 2 представлены аллели и гаплотипы, частота которых в группах пациентов с БШ/СШ и БШ и в контрольной группе статистически значимо различалась ( $p < 0,005$ ).

Мы не выявили статистически значимых различий в распределении частоты изученных аллелей/гаплотипов *HLA* между группой пациентов только с БШ и общей группой пациентов с СШ/БШ. Следовательно, при вычислении риска развития заболевания включение в одну группу 61 пациента с БШ и 19 больных СШ в сочетании с другими АИЗ не внесло существенных изменений в распределение аллелей/гаплотипов *HLA*.

В локусе А лишь для аллеля *HLA-A\*01:01:01* было отмечено увеличение частоты в группе больных по сравнению с контролем. В локусе В увеличение частоты в группе больных наблюдалось для аллеля *B\*08:01:01*. В локусе С аллель *C\*07:01:01* чаще, а аллель *C\*04:01:01* реже встречались в группе больных по сравнению с контрольной группой. Также у больных отмечена более высокая частота аллеля *DRB1\*03:01:01* в локусе DRB1. В целом наиболее значимый риск развития БШ/СШ и БШ был связан с аллелем *B\*08:01:01* (ОШ 5,41; 95% ДИ 3,00–9,82;  $p < 0,001$  и ОШ 5,47; 95% ДИ 2,92–10,27;  $p < 0,001$  соответственно).

В табл. 2 также включены гаплотипы в виде комбинаций из 2, 3 и 4 аллелей риска. Все возможные 2-, 3- и 4-аллельные комбинации в подгруппах пациентов встречались значительно чаще, чем в контрольной группе. Часть из них приведена в табл. 2 для демонстрации. По величине ОШ заметно, что совместная комбинация аллелей риска увеличивала предрасположенность к развитию заболевания. Наиболее статистически значимыми комбинациями аллелей как маркеров риска развития БШ/СШ и БШ являлись 2-аллельный гаплотип *B\*08:01:01-DRB1\*03:01:01* (ОШ 6,65; 95% ДИ 3,37–

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Частота аллелей и гаплотипов генов *HLA-A, B, C, DRB1* у больных СШ и БШ по сравнению с контрольной группой  
 Table 2. Frequency of alleles and haplotypes of the genes *HLA-A, B, C, DRB1* in patients with SS and SD compared to the control group

Аллели и гаплотипы <i>HLA</i>	БШ/СШ (n=80), n (%)	БШ (n=61), n (%)	Контрольная группа (n=160), n (%)	БШ/СШ по сравнению с контролем, ОШ (95% ДИ)	БШ по сравнению с контролем, ОШ (95% ДИ)
<i>A*01:01:01</i>	36 (45,0)	26 (42,6)	26 (16,3)	3,28 (1,90–5,67) p<0,001	3,06 (1,70–5,53) p<0,001
<i>B*08:01:01</i>	39 (48,7)	30 (49,2)	18 (11,3)	5,41 (3,00–9,82) p<0,001	5,47 (2,92–10,27) p<0,001
<i>C*07:01:01</i>	38 (47,5)	29 (47,5)	36 (22,5)	2,46 (1,49–4,06) p=0,001	2,46 (1,43–4,23) p=0,002
<i>C*04:01:01</i>	11 (13,8)	6 (9,8)	55 (34,4)	0,35 (0,18–0,70) p=0,003	0,25 (0,10–0,60) p=0,001
<i>DRB1*03:01:01</i>	45 (56,3)	36 (59,0)	30 (18,8)	3,78 (2,27–6,30) p<0,001	4,05 (2,36–6,95) p<0,001
<i>A*01:01:01-B*08:01:01</i>	24 (30,0)	17 (27,9)	12 (7,5)	5,29 (2,48–11,28) p<0,001	4,77 (2,12–10,73) p<0,001
<i>B*08:01:01-C*07:01:01</i>	30 (37,5)	22 (36,1)	15 (9,4)	5,80 (2,89–11,66) p<0,001	5,45 (2,59–11,49) p<0,001
<i>B*08:01:01-DRB1*03:01:01</i>	34 (42,5)	27 (44,3)	16 (10,0)	6,65 (3,37–13,14) p<0,001	7,15 (3,47–14,72) p<0,001
<i>C*07:01:01-DRB1*03:01:01</i>	29 (36,4)	22 (36,1)	16 (10,0)	5,12 (2,57–10,19) p<0,001	5,08 (2,44–10,59) p<0,001
<i>A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01</i>	24 (30,0)	17 (27,9)	11 (6,9)	5,81 (2,67–12,63) p<0,001	5,23 (2,28–12,00) p<0,001
<i>A*01:01:01-B*08:01:01-DRB1*03:01:01</i>	23 (28,8)	17 (27,9)	11 (6,9)	5,47 (2,50–11,93) p<0,001	5,23 (2,28–12,00) p<0,001
<i>A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01</i>	23 (28,8)	17 (27,9)	10 (6,2)	6,05 (2,71–13,51) p<0,000	5,80 (2,48–13,56) p<0,000

13,14; p<0,001 и ОШ 7,15; 95% ДИ 3,47–14,72; p<0,001 соответственно) и 4-аллельный гаплотип *A\*01:01-B\*08:01-C\*07:01-DRB1\*03:01* (ОШ 6,05; 95% ДИ 2,71–13,51; p<0,001 и ОШ 5,80; 95% ДИ 2,48–13,56; p<0,001 соответственно).

В целом распределение аллелей и гаплотипов, а также величина ОШ не различались в подгруппах СШ/БШ и БШ, не выявлено также различий в частоте аутоантител в группах СШ/БШ и только БШ. Поэтому для дальнейшего анализа мы использовали данные группы БШ/СШ.

*Анализ взаимосвязи антительного ответа и аллелей/гаплотипов HLA.* В группе больных БШ/СШ у 67 (83,8%) пациентов были выявлены анти-Ro/SSA и анти-La/SSB, у 30 из них имелись только анти-Ro/SSA и у 37 – комбинация анти-Ro/SSA/анти-La/SSB. У 13 пациентов эти антитела не обнаружены.

Следующий этап анализа данных заключался в изучении взаимосвязи аллелей/гаплотипов системы *HLA* с продукцией анти-Ro/SSA, анти-La/SSB и их комбинации при сравнении группы больных с контрольной группой (табл. 3). Распределение аллелей и гаплотипов в контрольной группе представлено в табл. 2. Предполагается, что в контрольной группе у здоровых лиц без АИЗ анти-Ro/SSA и анти-La/SSB не

формируются. В табл. 3 приведены наиболее значимые ассоциации аутоантител и их комбинаций с аллелями и гаплотипами *HLA*.

Как следует из табл. 3, наиболее выраженная ассоциация с аллелями *B\*08:01:01* и *DRB1\*03:01:01*, а также гаплотипами *B\*08:01:01-DRB1\*03:01:01* и *A\*01:01:01-B\*08:01:01-C\*07:01:01-DRB1\*03:01:01* была выявлена у 37 больных, имеющих и анти-Ro/SSA, и анти-La/SSB, причем наиболее значимая взаимосвязь продукции этой комбинации аутоантител обнаружена с гаплотипами *B\*08:01:01-DRB1\*03:01:01* и *A\*01:01:01-B\*08:01:01-C\*07:01:01-DRB1\*03:01:01*. В группе больных, позитивных только по анти-Ro/SSA, ассоциация с указанными аллелями и гаплотипами была менее выражена, хотя и оставалась значимой.

Малая численность выборки больных без анти-Ro/SSA и анти-La/SSB (n=13) не позволила выявить статистически значимые ассоциации с аллелями/гаплотипами *HLA*.

**Обсуждение.** Система МНС/*HLA* представляет собой тесно связанное мультигенное семейство в силу близкого генетического расстояния между генами и выраженного неравновесия по сцеплению. Поэтому мы осуществляли секвенирование генов класса I (*A, B, C*) и класса II (*DRB1*), чтобы

Таблица 3. Ассоциация аутоантител с аллелями/гаплотипами *HLA* у больных СШ, n (%), ОИШ (95% ДИ)  
Table 3. Association of autoantibodies with *HLA* alleles/haplotypes in patients with SS, n (%), OR (95% CI)

Показатель	Аллели/гаплотипы <i>HLA</i>			
	<i>B*08:01:01</i>	<i>DRB1*03:01:01</i>	<i>B*08:01:01-DRB1*03:01:01</i>	<i>A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01</i>
Анти-Ro/SSA + анти-Ro/SSA/анти-La/SSB (n=67)	36 (53,7) 6,16 (3,35–11,34) p<0,001	38 (56,7) 3,83 (2,25–6,51) p<0,001	31 (42,3) 7,75 (3,83–15,70) p<0,001	21 (31,3) 6,85 (3,01–15,58) p<0,001
Анти-Ro/SSA/анти-La/SSB (n=37)	21 (56,8) 6,65 (3,32–13,31) p<0,001	24 (64,9) 4,64 (2,51–8,58) p<0,001	19 (51,4) 9,50 (4,16–21,70) p<0,001	12 (17,9) 7,20 (2,81–18,43) p<0,001
Анти-Ro/SSA (n=30)	15 (50,0) 5,59 (2,63–11,88) p<0,001	14 (46,7) 2,94 (1,45–5,96) p=0,004	12 (40,0) 6,00 (2,45–14,68) p<0,001	9 (30,0) 6,43 (2,34–17,65) p<0,001

выделить мультигенный гаплотип *HLA*, учитывая, что гены *HLA* не только являются факторами риска АИЗ, но и в первую очередь тесно связаны с инфекционным иммунитетом.

В настоящем исследовании мы изучили взаимосвязь аллелей и гаплотипов генов *A, B, C, DRB1* системы *HLA* с риском развития СШ/БШ, а также продукции анти-Ro/SSA и анти-La/SSB в российской популяции. Наша выборка состояла из 61 пациента с БШ и 19 больных СШ в сочетании с другими АИЗ, которые в западной литературе обозначают как «первичный СШ» и «вторичный СШ» соответственно.

Поскольку в зарубежной литературе молекулярно-генетические исследования проводятся главным образом на выборках с первичным СШ (у нас – БШ), мы первоначально проанализировали, имеются ли статистически значимые различия в распределении аллелей и гаплотипов в группах БШ и БШ/СШ, и выявили отсутствие таких различий. Следовательно, включение 19 больных СШ с другими АИЗ не внесло существенных изменений в распределение аллелей/гаплотипов *HLA* в общей группе (БШ/СШ). Кроме того, как в группе БШ/СШ, так и у больных БШ анти-Ro/SSA и анти-La/SSB выявлялись практически с одинаковой частотой. В связи с этим мы посчитали корректным использовать общую группу БШ/СШ для анализа взаимосвязи аллелей и гаплотипов генов *A, B, C, DRB1* системы *HLA* с риском развития СШ/БШ и продукции анти-Ro/SSA и анти-La/SSB для увеличения мощности исследования.

Исходя из полученных величин риска (ОИШ) развития БШ/СШ и продукции аутоантител, мы пришли к выводу, что 2- и 4-локусная модели (*B\*08:01:01-DRB1\*03:01:01* и *A\*01:01:01-B\*08:01:01-C\*07:01:01-DRB1\*03:01:01*) имеют более выраженную взаимосвязь с продукцией аутоантител, чем, например, один аллель *DRB1\*03:01:01* или *B\*08:01:01*. Выявленная нами ассоциация аллелей и гаплотипов *HLA* с риском развития БШ/СШ, вероятно, вторична за счет взаимосвязи аллелей *HLA* с продукцией анти-Ro/SSA и анти-La/SSB (особенно с комбинацией анти-Ro/SSA/анти-La/SSB), которые часто выявляются у больных БШ/СШ и включены в классификационные критерии СШ [18]. У 7 пациентов, позитивных только по анти-La/SSB, установлено статистически значимое повышение частоты одного из аллелей, входящих в гаплотип АН8.1, а именно *A\*01:01:01* (53,8%), по сравнению с контрольной группой (16,2%; ОИШ 4,17; 95% ДИ 1,60–19,83; p=0,005).

Как было сказано выше, первоначально ассоциация СШ и отдельных антигенов/аллелей *HLA* классов I и II и их неравновесное сцепление были обнаружены еще в 70-х годах XX в. [10]. Затруднения, с которыми мы столкнулись при обсуждении собственных и зарубежных результатов, связаны с тем, что начиная с 1990–2000-х годов изучались только гены класса II (*DRB1* и *DBI*), исходя из парадигмы, что именно они участвуют в продукции патогенетически значимых аутоантител [16, 17, 19]. И, действительно, мы получили результаты, схожие с зарубежными данными об ассоциации аллеля класса II *DRB1\*03* (*DRB1\*03:01:01*) с продукцией комбинации анти-Ro/SSA/анти-La/SSB и только анти-Ro/SSA.

Однако, на наш взгляд, более правомерным является исследование аллелей генов классов I и II системы *HLA* по крайней мере в интервале от *HLA-B* до *HLA-DR/DQ* (см. рисунок), так как эти комбинации генов имеют большое значение для понимания иммунного ответа человека [11].

Устойчивый предковый гаплотип АН8.1 в системе *HLA*, который в нашем исследовании ассоциирован с продукцией аутоантител и вторично с БШ/СШ, особенно интересен, в частности своими двумя факторами. Во-первых, чрезвычайный полиморфизм генов *HLA*, за исключением *DRA* и *DPA*, и высокий уровень гетерозиготности (около 90%) в большинстве популяций человека [20] объясняются преимуществом, которое они могут дать гетерозиготным индивидам, обеспечивая возможность представления большего разнообразия пептидов по сравнению гомозиготными лицами, тем самым улучшая Т-клеточный репертуар и, следовательно, защищая от патогенов [21]. В то же время у европейцев, особенно северян [13] и в русской популяции [22], устойчивый мультигенный предковый гаплотип АН8.1 встречается с наивысшей частотой и во время хромосомной рекомбинации не фрагментируется и целиком передается от родителей потомкам. Вероятно, в давние времена этот гаплотип прошел естественный отбор как наиболее защищающий от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды народы, перемещавшиеся с юга на север.

Во-вторых, генетически детерминированная «гиперреактивность» у носителей гаплотипа 8.1 может, с одной стороны, обеспечить повышенную устойчивость к инфекциям, одновременно увеличивая риск аутоиммунных нарушений.

Согласно данным литературы, носители АН8.1 имеют повышенный риск развития множества АИЗ, в том числе ревматических – СШ, системной красной волчанки, дерматомиозита/полимиозита [12, 14, 23, 24].

Следует отметить, что небольшим недостатком нашей работы явилось то, что в анализ не включали аллели гена *DQB1*, секвенирование которого еще продолжается. Однако в следующей нашей работе будут исследованы все аллели *HLA*, входящие в предковый гаплотип АН8.1, а также взаимосвязь аллелей/гаплотипа 8.1 с клинико-лабораторными параметрами СШ.

**Заключение.** В России впервые проведено исследование ассоциации аллелей и гаплотипов *HLA-A, B, C, DRB1* у больных СШ с продукцией анти-Ro/SSA и анти-La/SSB. Исследование проводилось методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), что позволило с высоким разрешением генотипировать все аллели у больных БШ и в контрольной группе и выделить статистически высокозначимую связь 2-локусных (*HLA-B\*01:01:01-DRB1\*03:01:01*) и 4-локусных (*A\*01:01:01-B\*08:01:01-C\*07:01:01-DRB1\*03:01:01*) гаплотипов с продукцией анти-Ro/SSA/анти-La/SSB. Взаимосвязь с СШ кажется вторичной из-за высокой частоты аутоантител при СШ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. Москва: Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова; 2013. 600 с.  
[Safonova TN, Vasil'ev VI, Likhvantseva VG. Sjögren's Syndrome: A Guide for Physicians. Moscow: Lomonosov Moscow State University; 2013. 600 p.]
- Negrini S, Emmi G, Greco M, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022 Feb;22(1):9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6.
- Thorlacius GE, Björk A, Währen-Herlenius M, et al. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 May;19(5):288-306. doi: 10.1038/s41584-023-00932-6.
- Björk A, Mofors J, Währen-Herlenius M et al. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med*. 2020 May;287(5):475-492. doi: 10.1111/joim.13032. Epub 2020 Feb 27.
- Mariette X, Gozlan J, Clerc D, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1991 Mar;90(3):286-94.
- Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2897-902. doi: 10.1002/art.20463.
- Perez P, Anaya JM, Aguilera S, et al. Gene expression and chromosomal location for susceptibility to Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2009 Sep;33(2):99-108. doi: 10.1016/j.jaut.2009.05.001.
- Yin J, Zheng J, Deng F, et al. Gene Expression Profiling of Lacrimal Glands Identifies the Ectopic Expression of MHC II on Glandular Cells as a Presymptomatic Feature in a Mouse Model of Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2018 Oct 31;9:2362. doi: 10.3389/fimmu.2018.02362.
- Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009 Jan;54(1):15-39. doi: 10.1038/jhg.2008.5
- Fye KH, Terasaki PI, Michalski JP, et al. Relationship of HLA-Dw3 and HLA-B8 to Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1978 Apr;21(3):337-42. doi: 10.1002/art.1780210308.
- Kruskall MS. The major histocompatibility complex: the value of extended haplotypes in the analysis of associated immune diseases and disorders. *Yale J Biol Med*. 1990 Sep-Oct;63(5):477-86
- Price P, Witt C, Allcock R, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev*. 1999 Feb;167:257-74. doi: 10.1111/j.1600-065x.1999.tb01398.x.
- Shiina T, Kulski JK. HLA Genetics for the Human Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1444:237-258. doi: 10.1007/978-981-99-9781-7\_16.
- Gambino CM, Aiello A, Accardi G, et al. Autoimmune diseases and 8.1 ancestral haplotype: An update. *HLA*. 2018 Sep;92(3):137-143. doi: 10.1111/tan.13305.
- Mehra NK, Kaur G. MHC-based vaccination approaches: progress and perspectives. *Expert Rev Mol Med*. 2003 Feb 24;5(7):1-17. doi: 10.1017/S1462399403005957.
- Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev*. 2012 Feb;11(4):281-7. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.002.
- Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjögren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):398-404. doi: 10.1136/ard.61.5.398.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/19.
- Bolstad AI, Wässmuth R, Haga HJ, Jonsson R. HLA markers and clinical characteristics in Caucasians with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1554-62.
- Solberg OD, Mack SJ, Lancaster AK, et al. Balancing selection and heterogeneity across the classical human leukocyte antigen loci: a meta-analytic review of 497 population studies. *Hum Immunol*. 2008 Jul;69(7):443-64. doi: 10.1016/j.humimm.2008.05.001.
- Doherty PC, Zinkernagel RM. A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet*. 1975 Jun 28;1(7922):1406-9. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92610-0.
- Хамаганова ЕГ, Леонов ЕА, Абдрахимова АР и др. HLA генетическое разнообразие русской популяции, выявленное методом секвенирования следующего поколения. *Медицинская иммунология*. 2021; 23(3):509-522.  
[Khamaganova EG, Leonov EA, Abdrakhimova AR, et al. HLA diversity in the Russian population assessed by next generation sequencing. *Meditinskaya immunologiya*. 2021; 23(3):509-522. (In Russ.)]
- Candore G, Lio D, Colonna Romano G, Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8.1 ancestral haplotype: effect of multiple gene interactions. *Autoimmun Rev*. 2002 Feb;1(1-2):29-35. doi: 10.1016/s1568-9972(01)00004-0.
- Matzaraki V, Kumar B, Wijemanga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol*. 2017 Apr 27;18(1):76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.06.2024/20.08.2024/24.08.2024

#### **Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 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 article was prepared within the framework of the state assignment on topic № 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.

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Чанышев М.Д. <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

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

Власенко Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

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

Шабатина М.В. <https://orcid.org/0009-0009-7981-5360>

Хафизов К.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

# Сывороточный кальпротектин при болезни Бехчета

Нурбаева К.С.<sup>1</sup>, Черкасова М.В.<sup>1</sup>, Голоева Р.Г.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

**Цель работы** – оценить уровень сывороточного кальпротектина (КЛП) при болезни Бехчета (ББ).

**Материал и методы.** В исследование включено 90 пациентов с ББ (35 женщин и 55 мужчин) и 30 здоровых лиц контрольной группы (22 женщины и 8 мужчин). Медиана возраста пациентов с ББ составила 32 [26; 37] года, лиц контрольной группы – 30 [25; 37] лет. Измерение уровня КЛП в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Bulhmann Laboratories AG (Швейцария).

**Результаты и обсуждение.** Уровень КЛП был статистически значимо выше у больных с ББ по сравнению со здоровыми (медиана 4,08 [2,81; 7,25] против 2,86 [2,15; 3,92] мкг/мл;  $p=0,003$ ). У 23 (26%) из 90 пациентов с ББ выявлен повышенный уровень КЛП в сыворотке крови. У пациентов с высоким уровнем КЛП чаще регистрировались активный увеит (отношение шансов, ОШ 4,741;  $p=0,011$ ), пустулез (ОШ 3,41;  $p=0,044$ ), артрит (ОШ 13,89;  $p=0,014$ ) и высокая активность ББ (ОШ 3,195;  $p=0,029$ ). Обнаружена прямая корреляция между уровнем КЛП и индексом активности BDCAF ( $r_s=0,415$ ,  $p<0,0001$ ), СРБ ( $r_s=0,466$ ,  $p<0,0001$ ) и СОЭ ( $r_s=0,357$ ,  $p=0,001$ ).

**Заключение.** Уровень сывороточного КЛП повышен у пациентов с ББ и ассоциирован с высокой активностью заболевания, активным увеитом, пустулезом и артритом.

**Ключевые слова:** болезнь Бехчета; кальпротектин; маркеры активности; нейтрофилы.

**Контакты:** Татьяна Магомедалиевна Решетняк; [reshetnyak.tatjana@yandex.ru](mailto:reshetnyak.tatjana@yandex.ru)

**Для ссылки:** Нурбаева КС, Черкасова МВ, Голоева РГ, Лиля АМ, Решетняк ТМ. Сывороточный кальпротектин при болезни Бехчета. Современная ревматология. 2024;18(6):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-61-66

## Serum calprotectin in Behcet's disease

Nurbaeva K.S.<sup>1</sup>, Cherkasova M.V.<sup>1</sup>, Goloeva R.G.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia.

**Objective:** to assess the level of serum calprotectin (CLP) in Behcet's disease (BD).

**Material and methods.** The study included 90 patients with BD (35 women and 55 men) and 30 healthy controls (22 women and 8 men). The mean age of the BD patients was 32 [26; 37] years, that of the control subjects was 30 [25; 37] years. Serum CLP levels were measured with an enzyme immunoassay using a reagent kit from Bulhmann Laboratories AG (Switzerland).

**Results and discussion.** CLP levels were statistically significantly higher in patients with BD compared to healthy controls (median 4.08 [2.81; 7.25] vs. 2.86 [2.15; 3.92]  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p=0.003$ ). Elevated serum CLP levels were found in 23 (26%) of the 90 patients with BD. Patients with high CLP levels were more likely to have active uveitis (odds ratio, OR 4.741;  $p=0.011$ ), pustulosis (OR 3.41;  $p=0.044$ ), arthritis (OR 13.89;  $p=0.014$ ) and high BD activity (OR 3.195;  $p=0.029$ ). A direct correlation was found between CLP level and BDCAF activity index ( $r_s=0.415$ ,  $p<0.0001$ ), CRP ( $r_s=0.466$ ,  $p<0.0001$ ) and ESR ( $r_s=0.357$ ,  $p=0.001$ ).

**Conclusion.** Serum CLP levels are elevated in patients with BD and are associated with high disease activity, active uveitis, pustulosis and arthritis.

**Keywords:** Behcet's disease; calprotectin; activity markers; neutrophils.

**Contact:** Tatyana Magomedaliyeva Reshetnyak; [reshetnyak.tatjana@yandex.ru](mailto:reshetnyak.tatjana@yandex.ru)

**For reference:** Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Goloeva RG, Lila AM, Reshetnyak TM. Serum calprotectin in Behcet's disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-61-66

Болезнь Бехчета (ББ) – системный нейтрофильный переменный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим афтозным стоматитом, язвами гениталий, поражением кожи, суставов, глаз, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов [1]. Гиперактивация нейтрофилов является ведущим механизмом развития ББ [2, 3].

Кальпротектин (КЛП) является основным внутриклеточным белком нейтрофилов, на его долю приходится около 40–60% всех цитоплазматических протеинов [4]. КЛП представляет собой гетеродимерный комплекс, состоящий из двух белков S100A8 и S100A9 [5]. Это важный провоспалительный фактор врожденного иммунитета, действующий как эндогенный лиганд Toll-подобного рецептора 4 (toll-like receptor, TLR4) и

Таблица 1. Проявления ББ, n (%)  
Table 1. Manifestations of BD, n (%)

Проявления ББ	В анамнезе	На момент включения
<b>Критериальные:</b>		
афтозный стоматит	90 (100)	60 (67)
язвы половых органов	68 (76)	7 (8)
поражение глаз	40 (44)	17 (19)
поражение кожи	85 (94)	63 (70)
неврологические проявления	12 (13)	3 (3)
сосудистые проявления	14 (16)	6 (7)
положительный тест патергии*	—	18 (30)/60
<b>Некритериальные:</b>		
артрит/артралгии	68 (76)	53 (59)
поражение ЖКТ	21 (23)	10 (11)

\*Тест проведен 60 больным на момент включения в исследование.

рецептора конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation end products, RAGE), активация которых запускает каскад сигнального пути, способствующего экспрессии генов провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ8, ИЛ23 и т. д. [6]. КЛП модулирует перестройку цитоскелета, обеспечивая миграцию лейкоцитов и облегчает транспорт арахидоновой кислоты к месту воспаления [7]. Активированные нейтрофилы высвобождают КЛП в процессе воспаления, и данный белок рассматривается как потенциальный острофазовый показатель при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. При оценке воспалительного процесса КЛП по диагностической точности может превосходить СОЭ и СРБ [8].

Таблица 2. Текущая активность, степень тяжести ББ и лекарственная терапия на момент включения  
Table 2. Current activity, severity of BD and drug therapy at the time of inclusion

Показатель	Пациенты с ББ (n=90)
Активность ББ по индексу BDCAF, n (%):	
низкая	23 (25,5)
умеренная	44 (49)
высокая	23 (25,5)
Индекс BDCAF, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 4]
Трансформированный в шкалу интервалов индекс BDCAF, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 8]
Степень тяжести заболевания по С.С. Zouboulis, n (%):	
низкая	26 (29)
умеренная	16 (18)
высокая	48 (53)
Без терапии, n (%)	22 (24)
ГК, n (%)	53 (59)
Доза ГК в пересчете на преднизолон на момент включения, Ме [25-й; 75-й перцентили], мг	10 [5; 10]
БПВП, n (%):	
колхицин	56 (62)
азатиоприн	33 (37)
циклоsporин А	34 (38)
циклофосфамид	3 (3)
метотрексат	1 (1)
метотрексат	1 (1)
ГИБП (адалимуаб), n (%)	7 (8)

Известно, что уровень фекального КЛП повышен у пациентов с ББ и поражением кишечника [9–11], однако роль исследования сывороточного КЛП изучена недостаточно. По данным разных авторов, существует значительная корреляция сывороточного уровня КЛП (но не фекального КЛП) с содержанием СРБ, и его определение в крови может быть более информативным для оценки системного воспаления [12].

В настоящее время отсутствуют надежные лабораторные показатели для оценки активности ББ [13]. Наиболее широко используемые в реальной клинической практике острофазовые показатели – СОЭ и СРБ – обладают низкой чувствительностью в диагностике активной формы ББ [14].

**Цель работы** – изучить уровень сывороточного КЛП при ББ.

**Материал и методы.** В одномоментное исследование включено 90 пациентов с ББ (35 женщин и 55 мужчин) и 30 здоровых лиц контрольной группы (22 женщины и 8 мужчин). Медиана возраста больных составила 32 [26; 37] года, лиц контрольной группы – 30 [25; 37] лет.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой; протокол №25 от 23.12.2021).

Диагноз ББ устанавливался на основании Международных критериев ББ (International Criteria for Behcet's Disease, ICBDD) 2014 г. [15]. Активность ББ оценивали с помощью индекса текущей активности ББ (Behcet's Disease Current Activity

Form, BDCAF), который позволяет выделять низкую (0–1 балл), умеренную (2–3 балла) и высокую (4–12 баллов) активность ББ [16]. Для оценки степени тяжести ББ использовалась классификация С.С. Zouboulis [17].

Частота клинических проявлений ББ за весь период заболевания и на момент включения в исследование в соответствии с критериями ICBDD 2014 г. и частота некритериальных проявлений ББ представлены в табл. 1. Как следует из табл. 1, за весь период болезни у пациентов наиболее часто встречались такие клинические проявления, как афтозный стоматит (100%), поражение кожи (94%), язвы гениталий (76%) и поражение суставов (76%). Из тяжелых симптомов ББ в большинстве случаев регистрировались поражение глаз (44%), поражение кишечника (23%) и сосудов (16%). На момент включения в исследование основная часть пациентов с ББ имела поражение кожи (70%), суставов (59%), афтозный стоматит (67%) и увеит (19%).

У большинства больных отмечались умеренная текущая активность заболевания (медиана BDCAF – 3 [1; 4] балла) и высокая степень тяжести заболевания по С.С. Zouboulis (53%).

Таблица 3. Уровень КЛП у пациентов с ББ  
Table 3. Level of CLP in patients with BD

Показатель	Уровень КЛП			p
	повышен (n=23)	не повышен (n=67)	ОШ (95% ДИ)	
Афтозный стоматит:				
есть	17 (74)	43 (64)	1,58 (0,55–4,55)	0,45
нет	6 (26)	24 (36)		
Язвы гениталий:				
есть	3 (13)	4 (6)	2,34 (0,49–11,46)	0,37
нет	20 (87)	63 (94)		
<b>Пустулез:</b>				
<b>есть</b>	<b>19 (83)</b>	<b>39 (58)</b>	<b>3,41 (1,05–11,13)</b>	<b>0,044*</b>
<b>нет</b>	<b>4 (17)</b>	<b>28 (42)</b>		
Узловатая эритема:				
есть	4 (17)	4 (6)	3,32 (0,76–14,53)	0,19
нет	19 (83)	63 (94)		
<b>Артрит:</b>				
<b>есть</b>	<b>4 (17)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>13,89 (1,47–131,82)</b>	<b>0,014*</b>
<b>нет</b>	<b>19 (83)</b>	<b>66 (98)</b>		
Поражение кишечника:				
есть	2 (9)	7 (10)	0,82 (0,16–4,24)	1,0
нет	21 (91)	60 (90)		
<b>Увеит:</b>				
<b>есть</b>	<b>9 (39)</b>	<b>8 (12)</b>	<b>4,74 (1,55–14,48)</b>	<b>0,011*</b>
<b>нет</b>	<b>14 (61)</b>	<b>59 (88)</b>		
Поражение нервной системы:				
есть	1 (4)	2 (3)	1,48 (0,13–17,09)	1,0
нет	22 (96)	65 (97)		
Поражение сосудов:				
есть	2 (9)	4 (6)	1,5 (0,26–8,79)	0,64
нет	21 (91)	63 (94)		
Положительный тест патергии, n (%) / N:				
есть	6 (38) / 16	12 (27) / 44	1,6 (0,48–5,37)	0,53
нет	10 (63) / 16	32 (73) / 44		
HLA-B51, n (%) / N:				
есть	15 (68) / 22	33 (53) / 62	1,88 (0,68–5,26)	0,32
нет	7 (32) / 22	29 (47) / 62		
<b>Высокая активность ББ:</b>				
<b>есть</b>	<b>10 (44)</b>	<b>13 (19)</b>	<b>3,195 (1,149–8,887)</b>	<b>0,029*</b>
<b>нет</b>	<b>13 (57)</b>	<b>54 (81)</b>		
<b>BDCAF, Me [25-й; 75-й перцентили]</b>	<b>3 [3; 4]</b>	<b>2 [1; 3]</b>	–	<b>0,002*</b>
Умеренная и высокая степень тяжести по С.С. Zouboulis:				
есть	16 (70)	48 (72)	0,91 (0,32–2,55)	1,0
нет	7 (30)	19 (28)		

**Примечание.** Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; N – число пациентов, которым проводилось исследование. \* – p < 0,05.

У 22 (24%) из 90 пациентов до обращения в НИИР им. В.А. Насоновой иммуносупрессивная терапия не проводилась (табл. 2).

Все обследования проводились на базе НИИР им. В.А. Насоновой. Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе XN 1000 (Sysmex, Япония). Расчет нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) осуществлялся по формуле: абсолютное количество нейтрофилов / абсолютное количество

лимфоцитов; расчет системного иммуновоспалительного индекса (systemic immune-inflammation index, SII) – по формуле: абсолютное количество нейтрофилов × количество тромбоцитов / абсолютное количество лимфоцитов. СОЭ оценивалась по методу Вестергрена.

Измерение уровня сывороточного СРБ проводилось иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Концентрацию КЛП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного

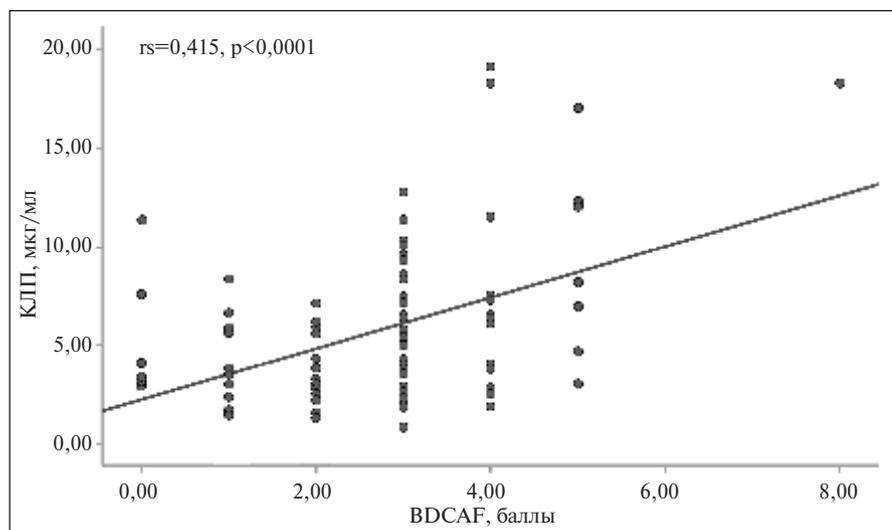


Рис. 1. Корреляция уровня КЛП с индексом активности BDCAF  
Fig. 1. Correlation of the CLP value with the BDCAF activity index

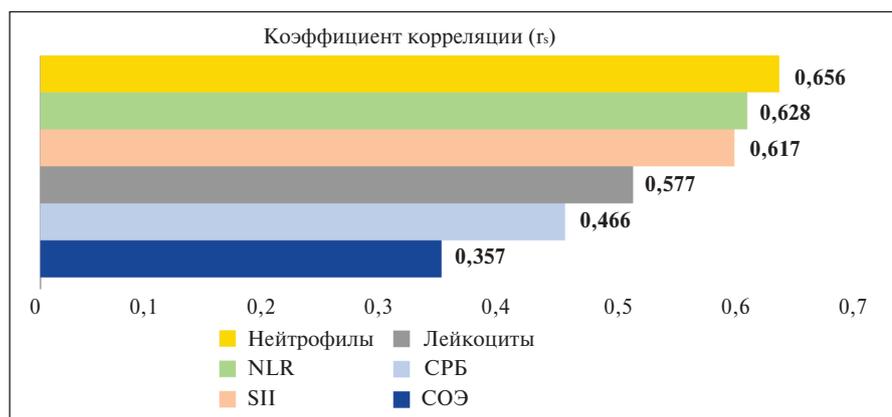


Рис. 2. Корреляция КЛП с показателями воспаления  
Fig. 2. Correlation of CLP with inflammation indicators

анализа с использованием набора реагентов Bullmann Laboratories AG (Швейцария) согласно инструкции фирмы-изготовителя. Верхняя границы нормы КЛП была установлена по 95-му перцентилю значений здорового контроля и составила 7,17 мкг/мл.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics Version 26 для Windows (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки сравнивались с использованием критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования применялся  $\chi^2$  (критерий Пирсона), при наличии минимального предполагаемого числа <10 – точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Уровень КЛП в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов с ББ по сравнению со здоровыми (медиана – соответственно 4,08 [2,81; 7,25]

против 2,86 [2,15; 3,92] мкг/мл,  $p = 0,003$ ). У 23 (26%) из 90 пациентов с ББ имелся повышенный уровень КЛП в сыворотке крови. Проанализирована связь концентрации КЛП с текущей клинической симптоматикой и активностью ББ (табл. 3). Как видно из табл. 3, у пациентов с повышенным уровнем КЛП на момент включения чаще регистрировались следующие симптомы: пустулез, артрит, активный увеит и высокая активность ББ.

Концентрация КЛП у больных с высокой активностью ББ была выше, чем у больных с низкой и умеренной активностью (медиана 6,47 [3,9; 11,68] и 3,16 [2,69; 6,44] мкг/мл соответственно;  $p = 0,003$ ).

Обнаружена прямая корреляция между уровнем КЛП и индексом активности BDCAF ( $r_s = 0,415$ ,  $p < 0,0001$ ; рис. 1). Выявлена также прямая корреляция содержания КЛП с уровнем СРБ ( $r_s = 0,466$ ,  $p < 0,0001$ ), СОЭ ( $r_s = 0,357$ ,  $p = 0,001$ ), числом лейкоцитов ( $r_s = 0,527$ ,  $p < 0,0001$ ), нейтрофилов ( $r_s = 0,656$ ,  $p < 0,0001$ ), NLR ( $r_s = 0,628$ ,  $p < 0,0001$ ) и SII ( $r_s = 0,617$ ,  $p < 0,0001$ ; рис. 2).

**Обсуждение.** В литературе имеются ограниченные данные об исследовании КЛП при ББ. Более высокий уровень КЛП при ББ по сравнению с контрольной группой был отмечен в ряде исследований [18–20]. В нашей работе также показано, что концентрация КЛП в сыворотке крови у пациентов с ББ выше, чем у здоровых лиц контрольной группы ( $p = 0,003$ ).

Роль КЛП как маркера воспаления была описана при других ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит и т. д. [21, 22]. Известно, что КЛП может превосходить СОЭ и СРБ по точности определения высокой активности РА [22]. По-прежнему существует неудовлетворенная потребность в надежных биомаркерах для объективного мониторинга воспалительной активности ББ [13]. Учитывая ключевую роль КЛП в патофизиологии острого и хронического воспаления, его уровень в крови может быть потенциальным биомаркером активности ББ [23]. Однако при ББ роль КЛП как показателя активности и воспаления мало изучена. Нами выявлена тесная связь между повышением концентрации КЛП и высокой активностью ББ (ОШ 3,195;  $p = 0,029$ ). Кроме того, уровень КЛП прямо коррелировал с BDCAF ( $r_s = 0,415$ ,  $p < 0,0001$ ), острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ), числом лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильными индексами ( $p < 0,05$ ).

Полученные нами данные соответствуют результатам М. Torgutalp и соавт. [23], которые обнаружили связь между содержанием КЛП и активностью ББ, СОЭ и уровнем СРБ. Р. Oktayoglu и соавт. [18] исследовали КЛП у 48 больных.

У пациентов с высокой активностью ББ медиана уровня КЛП составила 1485 [1032; 2255] нг/мл против 1075 [820; 1450] нг/мл у больных с низкой активностью, однако эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,083$ ) в связи с малым числом больных. А. Отта и соавт. [20] также указали, что уровень КЛП при активной форме ББ был несколько выше, чем при низкой активности, но эти различия также были незначимыми.

Результаты нашего исследования продемонстрировали сильную связь между повышенным уровнем КЛП и несколькими клиническими симптомами ББ на момент включения в исследование. У пациентов с повышенным уровнем КЛП чаще регистрировались активный увеит (ОШ 4,741;  $p=0,011$ ), пустулез (ОШ 3,41;  $p=0,044$ ) и артрит (ОШ 13,89;  $p=0,014$ ). В исследованиях других авторов [17–19] взаимосвязь КЛП с клиническими проявлениями ББ не изучалась.

Интересным результатом настоящей работы явилось наличие связи между высоким уровнем КЛП и активным увеитом при ББ. В литературе приводятся данные о повышении КЛП у пациентов с острым задним увеитом [24] и острым переднем

нейнфекционным увеитом [25, 26]. Однако при ББ связь КЛП с поражением глаз до настоящего времени не исследовалась.

Корреляция повышенного уровня КЛП с артритом при ББ ранее не была описана. Хорошо известно, что сывороточный уровень КЛП повышен при РА, ювенильном идиопатическом артрите и спондилоартритах [27, 28]. Обнаружен повышенный уровень КЛП в синовиальной жидкости и тканях пораженных суставов у пациентов с артритом [29]. При этом КЛП был связан с субклиническим воспалением суставов, выявленным при УЗИ [30].

**Заключение.** Таким образом, результаты нашей работы продемонстрировали, что сывороточный уровень КЛП у пациентов с ББ повышен и ассоциирован с высокой активностью заболевания, активным увеитом, пустулезом и артритом. КЛП является новым перспективным биомаркером воспаления и активности ББ. Необходимы дальнейшие исследования роли сывороточного уровня КЛП в определении активности ББ, ответа на лекарственную терапию, ассоциации с клиническими проявлениями, прогнозировании риска рецидива и исходов у таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5): 553-563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):553-563. (In Russ.)].
- Le Joncour A, Sacoub P, Boulaftali Y, et al. Neutrophil, NETs and Behcet's disease: A review. *Clin Immunol*. 2023 May;250:109318. doi: 10.1016/j.clim.2023.109318.
- Нурбаева КС, Лисицына ТА, Лиля АМ, Решетняк ТМ. Роль нейтрофилов в патогенезе болезни Бехчета. Современная ревматология. 2022;16(4):74-79. [Nurbaeva KS, Lisitsyna TA, Lila AM, Reshetnyak TM. The role of neutrophils in the pathogenesis of Behcet's disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):74-79. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-74-79.
- Pruenster M, Vogl T, Roth J, Sperandio M. S100A8/A9: From basic science to clinical application. *Pharmacol Ther*. 2016 Nov;167: 120-131. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.015.
- Saviano A, Migneco A, Brigida M, et al. Serum Calprotectin in the Evaluation of Gastrointestinal Diseases: An Ace up Your Sleeve? *Medicina (Kaunas)*. 2024 May 5; 60(5):762. doi: 10.3390/medicina60050762.
- Копец-Медрек М, Widuchowska М, Kucharz EJ. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016;54(6): 306-309. doi: 10.5114/reum.2016.64907. Epub 2016 Dec 30.
- Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, et al. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. 2021 Oct;70(10):1978-1988. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324855.
- Manfredi M, Van Hoovels L, Benucci M, et al. Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2023 May;22(5):103295. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295.
- Özseker B, Sahin C, Özseker HS, et al. The Role of Fecal Calprotectin in Evaluating Intestinal Involvement of Behcet's Disease. *Dis Markers*. 2016;2016:5423043. doi: 10.1155/2016/5423043.
- Kim DH, Park Y, Kim B, et al. Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32(3): 595-601. doi: 10.1111/jgh.13530.
- Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, et al. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin associated with small intestinal lesions in patients with Behcet disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;35(8):1340-1346. doi: 10.1111/jgh.14995.
- Azramezani Kopei T, Shahrokh S, Mirzaei S, et al. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019 Summer;12(3):183-189.
- Alibaz-Oner F, Direkseneli H. Update on the Diagnosis of Behcet's Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 23;13(1):41. doi: 10.3390/diagnostics13010041.
- Cantarini L, Pucino V, Vitale A, et al. Immunometabolic biomarkers of inflammation in Behcet's disease: relationship with epidemiological profile, disease activity and therapeutic regimens. *Clin Exp Immunol*. 2016 May;184(2): 197-207. doi: 10.1111/cei.12768.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107.
- Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38(8):728-33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728.
- Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marchichelaklis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4 Suppl 30):S19-26.
- Oktayoglu P, Mete N, Caglayan M, et al. Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/MRP14) in patients with Behcet's disease and its association with disease activity and quality of life. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 Apr;75(2):106-12. doi: 10.3109/00365513.2014.984319.
- Karada A. Serum Calprotectin and Iron Metabolism Biomarker Levels in Behcet's Disease. *Turkish Journal of Osteoporosis*. 2021; 27(3):140-144. doi: 10.4274/tod.galenos.2021.45403.
- Omnia A, Sandikci SC, Colak S, et al. Serum calprotectin and ischemia modified albumin levels as markers of disease activity in Behcet's disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Dec;35(6):609-613. doi: 10.5114/pdia.2017.71269.
- Авдеева АС. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревмато-

- логия. 2018;56(4):494-499.  
[Avdeeva AS. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):494-499. (In Russ.).]
22. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmarti R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022 Nov 3;13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025.
23. Torgutalp M, Kelesoglu Dincer A, Yayla E, et al. Serum calprotectin levels in behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:504.
24. Olson JA, Forrester M, Clohessy PA, et al. Calprotectin is raised in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1996;4(2):91-8. doi: 10.3109/09273949609079638.
25. Abd El Megeed Nage S, Esmail A. Calprotectin as a Biomarker for Diagnosis and Severity of Acute Noninfectious Anterior Uveitis in Egyptian Patients. *Clin Ophthalmol*. 2022 Dec 13;16:4109-4120. doi: 10.2147/OPH.S389780.
26. Song G, Huang J, Deng Y, et al. The Expression of Calprotectin and Factors in TLR4/NF- B/MyD88 Pathway in Patients with Idiopathic Acute Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(7):1144-1148. doi: 10.1080/09273948.2018.1485956.
27. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 May 6;22(1):105. doi: 10.1186/s13075-020-02190-3.
28. Ma Y, Fan D, Xu S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106948. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106948.
29. Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017 Apr;242(8):859-873. doi: 10.1177/1535370216681551. Epub 2016 Jan 1.
30. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, et al. Serum Calprotectin Discriminates Subclinical Disease Activity from Ultrasound-Defined Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission. *PLoS One*. 2016 Nov 10;11(11):e0165498. doi: 10.1371/journal.pone.0165498.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.07.2024/17.09.2024/21.09.2024

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 122040400024-7.

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 within the framework of the basic scientific topic № 122040400024-7.

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.

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

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

Голоева Р.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

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

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

# Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориазическим артритом под влиянием ингибитора интерлейкина 17А нетакимаба

Петров А.В., Пritуло О.А., Петров А.А.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь  
Россия, 295006, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**Цель исследования** – сравнительная оценка влияния ингибитора интерлейкина (иИЛ) 17А нетакимаба (НТК) и метотрексата (МТ) на лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции у больных псориазическим артритом (ПсА) в сопоставлении с динамикой клинических показателей эффективности в течение 6 мес терапии.

**Материал и методы.** Проведено динамическое наблюдение 66 больных ПсА, которым впервые назначались МТ и НТК: 30 из них (1-я группа) получали МТ в виде подкожных (п/к) инъекций по 15 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой по 5 мг/нед внутрь; 36 (2-я группа) – НТК в виде п/к инъекций в дозе 120 мг на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз в 2 нед до недели 14, начиная с недели 14 – 1 раз в 4 нед. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и клинически значимой патологии сердечно-сосудистой системы.

Анализ клинических данных осуществлялся до, через 3 и 6 мес после начала лечения. У всех больных исследовалась концентрация фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), эндотелина 1 (Эн-1) и оксида азота (NO) до начала и к концу 3-го месяца лечения.

**Результаты и обсуждение.** У больных ПсА по сравнению с контрольной группой был повышен уровень лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции: медиана ФРЭС составляла 19,8 [4,5; 49,4] и 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл ( $p=0,004$ ), Эн-1 – 286,4 [154; 439] и 96,5 [32; 188] пг/мл ( $p=0,002$ ), NO – 4,3 [2,1; 12,5] и 2,2 [0,2; 5,0] пг/мл ( $p=0,02$ ) соответственно. К концу 3-го месяца терапии наблюдалось снижение концентрации показателей эндотелиальной дисфункции. Динамика уровня ФРЭС и Эн-1 у больных, получавших НТК, за первые 3 мес лечения была более выражена, чем на фоне лечения МТ. Медиана снижения концентрации ФРЭС составляла 10,2 [8,4; 13,7] и 7,0 [5,6; 11,7] пг/мл ( $p=0,043$ ), Эн-1 – 184,6 [167; 202] и 112,7 [97; 136] пг/мл ( $p=0,008$ ) соответственно.

При использовании НТК в течение 3 и 6 мес было достигнуто более значимое снижение LEI, PASI, NAPSИ, чем при назначении МТ.

**Заключение.** В работе была продемонстрирована способность иИЛ17А НТК снижать исходно повышенное содержание лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** псориазический артрит; эндотелиальная дисфункция; метотрексат; нетакимаб; фактор роста эндотелия сосудов; эндотелин 1; оксид азота.

**Контакты:** Андрей Владимирович Петров; [petroff14@yandex.ru](mailto:petroff14@yandex.ru)

**Для ссылки:** Петров АВ, Пritуло ОА, Петров АА. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориазическим артритом под влиянием ингибитора интерлейкина 17А нетакимаба. Современная ревматология. 2024;18(6):67–72.  
DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-67-72

## Dynamics of laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis under the influence of the interleukin-17A inhibitor netakimab

Petrov A.V., Pritulo O.A., Petrov A.A.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol  
5/7, Lenin Avenue, Simferopol 295006, Russia

**Objective:** a comparative evaluation of the effect of the interleukin-17A inhibitor (iIL) netakimab (NTK) and methotrexate (MTX) on laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis (PsA) in comparison with the dynamics of clinical efficacy indicators during 6 months of therapy.

**Material and methods.** We performed a dynamic observation of 66 patients with PsA who were prescribed MTX and NTK for the first time. Thirty of them (group 1) received MTX 15 mg/week in the form of subcutaneous (s/c) injections in combination with folic acid 5 mg/week orally; 36 patients (group 2) received NTK as s/c injections at a dose of 120 mg at weeks 0, 1 and 2, and then once every 2 weeks until week 14, from week 14 – once every 4 weeks. The control group consisted of 20 substantially healthy individuals without skin diseases, rheumatic immune-inflammatory diseases of the musculoskeletal system and clinically significant diseases of the cardiovascular system.

The clinical data were analyzed before, 3 and 6 months after the start of treatment. In all patients, the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin 1 (En-1) and nitric oxide (NO) was analyzed before the start of treatment and at the end of the third month of treatment.

**Results and discussion.** The concentration of laboratory markers for endothelial dysfunction was increased in patients with PsA compared to the control group: the median value of VEGF was 19.8 [4.5; 49.4] and 5.2 [0.5; 9.8] pg/ml ( $p=0.004$ ), En-1 – 286.4 [154; 439] and 96.5 [32; 188]

pg/ml ( $p=0.002$ ), NO – 4.3 [2.1; 12.5] and 2.2 [0.2; 5.0] pg/ml ( $p=0.02$ ), respectively. By the end of the 3rd month of therapy, a decrease in the concentration of indicators of endothelial dysfunction was observed. The dynamics of VEGF and En-1 concentrations was more pronounced in patients receiving NTK during the first 3 months of treatment than in patients receiving MTX treatment. The median decrease in VEGF concentration was 10.2 [8.4; 13.7] and 7.0 [5.6; 11.7] pg/ml ( $p=0.043$ ), in En-1 – 184.6 [167; 202] and 112.7 [97; 136] pg/ml ( $p=0.008$ ), respectively. A more significant decrease in LEI, PASI and NAPSI was achieved when NTK was used for 3 and 6 months compared to MTX therapy. **Conclusion.** The work demonstrated the ability of NTK, iIL17A, to reduce the initially elevated levels of laboratory markers of endothelial dysfunction.

**Keywords:** psoriatic arthritis; endothelial dysfunction; methotrexate; netakimab; vascular endothelial growth factor; endothelin 1; nitric oxide.

**Contact:** Andrey Vladimirovich Petrov; [petroff14@yandex.ru](mailto:petroff14@yandex.ru)

**For reference:** Petrov AV, Pritulo OA, Petrov AA. Dynamics of laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis under the influence of the interleukin-17A inhibitor netakimab. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):67–72.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-6-67-72

Высокий риск кардиоваскулярных нежелательных событий у больных псориатическим артритом (ПсА) и псориазом (Пс) по сравнению с общей популяцией рассматривается в качестве одного из наиболее важных последствий системного воспалительного процесса [1, 2]. Так, по данным различных популяционных исследований, ПсА ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца в 1,14–1,71 раза [3], инфаркта миокарда в 1,2–1,7 раза [4], острого нарушения мозгового кровообращения в 1,1–1,38 раза [4–6].

В последнее время опубликовано большое число исследований, свидетельствующих о нарушении функции эндотелия сосудов при ПсА и Пс, что может быть основным механизмом развития ранних негативных изменений в артериальных сосудах, предрасполагающим к ускоренному возникновению атеросклероза и связанных с ним нарушений [7, 8]. В клинической практике для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции используется определение содержания в крови ряда веществ, вызывающих вазоконстрикцию или вазодилатацию, гипертрофию мышечной ткани в стенках артерий и патологическую пролиферацию эндотелиальных клеток. К ним относятся, в частности, фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), эндотелин 1 (Эн-1) и оксид азота (NO). С этой целью применяется также доплерометрическое исследование степени вазодилатации плечевой артерии после пробы с ее сдавливанием манжетой [9–12].

Во многих работах у больных с активными проявлениями ПсА и Пс наблюдалось повышение содержания ФРЭС, Эн-1 и NO, которое коррелировало с выраженностью ангиогенеза и увеличением кровотока в коже и часто сопровождалось показателями поток-опосредованной вазодилатации при доплеровском исследовании плечевой артерии [10, 13–16]. Обсуждается также взаимосвязь изменений лабораторных и доплерометрических маркеров эндотелиальной дисфункции с активацией различных цитокинов, играющих основную роль в развитии ПсА, таких как интерлейкин (ИЛ) 17, ИЛ12/23 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [17–20]. В то же время имеются лишь единичные публикации о влиянии на маркеры эндотелиальной дисфункции широко применяемых ингибиторов провоспалительных цитокинов, а представленные в них данные носят противоречивый характер [20–23].

**Цель** исследования – сравнительная оценка влияния ингибитора ИЛ17А (иИЛ) нетакимаба (НТК) и метотрексата (МТ) на уровень лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (ФРЭС, Эн-1 и NO) у больных ПсА в сопостав-

лении с динамикой клинических показателей эффективности терапии в течение 6 мес.

**Материал и методы.** Проведено динамическое наблюдение 66 больных ПсА, которым впервые назначались МТ и НТК. У всех больных диагноз соответствовал критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и клинически значимой патологии сердечно-сосудистой системы. Все обследованные дали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование *не включали* больных моложе 18 и старше 70 лет, пациентов с псориатической эритродермией и пустулезным псориазом, острыми инфекционными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью выше I функционального класса, онкологическими и психическими заболеваниями. Перед включением в исследование больные в течение 3 мес не получали генно-инженерные биологические препараты и базисные противовоспалительные препараты, кроме МТ.

Среди больных было 37 женщин и 29 мужчин, медиана возраста составила 45,2 [26,4; 57,8] года, длительность заболевания – от 1 года до 16 лет. Всем больным проводилось клиническое и лабораторное обследование с определением гематологических, биохимических показателей и СРБ. Выполнились УЗИ болезненных и припухших суставов, сухожилий и связок на аппаратах Esaote MyLab X7 и Esaote MyLab One с применением линейных датчиков с частотой 12–22 МГц; рентгенография суставов, костей таза в прямой проекции и позвоночника, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений – КПС (по показаниям). У всех больных определяли индексы DAS28 (Disease Activity Score 28), LEI (Leeds Enthesitis Index), PASI (Psoriasis Area and Severity Index), у пациентов с болью в спине при подтверждении сакроилиита – BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), у больных с поражением ногтей – NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index).

Концентрацию ФРЭС и Эн-1 исследовали в плазме крови у больных ПсА и лиц контрольной группы сэндвич-методом иммуноферментного анализа с помощью микропланшетного фотометра Thermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием стандартных наборов реактивов (Cloud-Clone Corp., США). Концентрацию оксида азота (NO) изучали в двустадийной реакции деазо-

тирования (реакция Грисса) с образованием иона диазония с последующим определением продуктов реакции при фотоколориметрии с оптическим фильтром с длиной волны 540–570 нм (R&D Systems, США).

Все больные были разделены на две группы. В 1-ю вошли 30 пациентов, которым впервые назначался МТ в виде подкожных (п/к) инъекций в начальной дозе 10 мг/нед с повышением ее через 1 мес до 15 мг/нед при удовлетворительной переносимости лечения. П/к инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты внутрь по 5 мг/нед. Во 2-ю группу включено 36 больных, у которых МТ ранее был отменен из-за противопоказаний (n=5), непереносимости (n=22) и неэффективности (n=9). Им проводилась монотерапия НТК в виде п/к инъекций в дозе 120 мг на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз в 2 нед до недели 14, начиная с недели 14 – 1 раз в 4 нед. Пациенты обеих групп принимали нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах.

Повторное клиническое исследование с оценкой динамики индексов DAS28, LEI, BASDAI и PASI проводилось через 3 и 6 мес после начала лечения. Повторное определение лабораторных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ФРЭС, Эн-1 и NO) выполнялось через 3 мес после начала лечения.

*Статистический анализ данных* проводился с использованием пакетов прикладных программ Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel 2003, SPSS 15. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Использовались непараметрические методы анализа, исходя из характеристики распределения. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, осуществляли с помощью ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты.** Признаки синовита при клиническом обследовании и УЗИ наблюдались у 39 (59,1%), энтезита – у 34 (51,5%), дактилита – у 14 (21,2%) больных. У 26 (39,4%) пациентов отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтвержденные данными рентгенографии и МРТ позвоночника и КПС. Медиана DAS28 составила 3,9 [2,9; 4,5], энтезиального индекса LEI – 2,4 [1,6; 2,7], BASDAI – 3,8 [2,7; 4,5]. У 63 (95,5%) пациентов наблюдалось поражение кожи, у 31 (46,9%) – ногтевых пластин. Медианы PASI и NAPSИ у больных составили соответственно 31,5 [19,2; 40,7] и 22,4 [14,9; 35,2].

Таблица 1. Клиническая характеристика больных  
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=36)	p
Женщины, n (%)	15 (50,0)	22 (61,1)	0,12
Мужчины, n (%)	15 (50,0)	14 (38,9)	0,10
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	14 (46,7)	18 (50,0)	0,54
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	49,6 [27,4; 59,8]	46,1 [23,7; 60,2]	0,51
Синовит, n (%)	20 (66,7)	19 (52,8)	0,84
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,2 [2,7; 4,5]	3,6 [3,1; 4,4]	0,17
Энтезит, n (%)	16 (53,3)	18 (50,0)	0,82
Дактилит, n (%)	5 (16,7)	9 (25,0)	0,22
Спондилит, n (%)	11 (36,7)	14 (38,9)	0,72
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,2 [2,7; 4,5]	3,6 [3,1; 4,4]	0,13
LEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,2 [1,6; 2,5]	2,4 [1,8; 2,7]	0,54
PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,6 [16,6; 35,2]	38,5 [29,5; 54,2]	0,09
Поражение ногтей, n (%)	14 (46,7)	17 (47,2)	0,73
NAPSИ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,1 [15,4; 36,1]	24,5 [15,5; 34,5]	0,81

Таблица 2. Корреляция концентраций ФРЭС, Эн-1 и NO с индексами активности у больных ПсА, г  
Table 2. Correlation of VEGF, En-1 and NO concentrations with activity indices in patients with PsA, g

Индекс	ФРЭС	p	Эн-1	p	NO	p
DAS28	0,73	0,001	0,53	0,003	0,19	0,012
LEI	0,34	0,02	0,28	0,05	0,16	0,02
BASDAI	0,26	0,04	0,21	0,05	0,12	0,08
PASI	0,68	0,001	0,62	0,001	0,18	0,06
NAPSИ	0,61	0,003	0,48	0,006	0,20	0,03

У 32 пациентов выявлена коморбидная патология, связанная с вовлечением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (n=25), ишемическая болезнь сердца (n=8), хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA (n=2), поражение клапанов сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока (n=3), диабетическая ангиопатия (n=2).

Больные обеих групп не различались по значениям основных индексов активности, частоте поражения суставов, энтезисов, позвоночника и сердечно-сосудистой системы (табл. 1).

У пациентов с ПсА по сравнению с контрольной группой была повышена концентрация ФРЭС (медиана – 19,8 [4,5; 49,4] и 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл;  $p=0,004$ ), Эн-1 (286,4 [154; 439] и

Таблица 3. Динамика концентраций ФРЭС, Эн-1 и NO у больных ПсА, получавших МТ и НТК, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]  
Table 3. Dynamics of VEGF, En-1 and NO concentrations in PsA patients receiving MTX and NTK, pg/ml, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=36)
ФРЭС:		
до лечения	19,6 [4,5; 34,2]	19,9 [4,2; 38,1]
через 3 мес	12,6 [3,1; 49,4]	9,7 [2,8; 25,3]
p	0,02	0,009
Эн-1:		
до лечения	281,8 [161; 417]	288,3 [145; 410]
через 3 мес	169,1 [87; 221]	103,7 [56; 217]
p	0,006	0,008
NO:		
до лечения	4,3 [2,4; 11,3]	4,4 [2,0; 10,8]
через 3 мес	3,5 [1,8; 9,7]	2,0 [0,7; 7,5]
p	0,008	0,008

Таблица 4. Динамика показателей активности за 3 мес лечения по сравнению с исходным уровнем, Ме [25-й; 75-й перцентили]  
Table 4. Dynamics of activity indices over 3 months of treatment compared to baseline, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=36)	p
DAS28	-0,5 [0,1; 0,8]	-0,7 [0,8; 1,6]	0,091
LEI	-0,5 [0,3; 0,7]	-1,9 [0,7; 2,4]	0,036
СРБ, мг/л	-2,0 [0,5; 5,4]	-7,1 [3,5; 10,2]	0,041
PASI	-10,8 [6,5; 14,3]	-33,0 [24,5; 37,4]	0,023
NAPSI	-2,6 [1,7; 3,3]	-9,7 [5,5; 11,4]	0,031

Таблица 5. Динамика показателей активности за 6 мес лечения по сравнению с исходным уровнем, Ме [25-й; 75-й перцентили]  
Table 5. Dynamics of activity indices over 6 months of treatment compared to baseline, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=36)	p
DAS28	-1,0 [0,6; 1,3]	-0,9 [0,6; 1,3]	0,25
LEI	-0,8 [0,3; 1,0]	-2,15 [1,8; 2,4]	0,024
СРБ, мг/л	-6,5 [3,5; 9,5]	-7,3 [3,8; 10,0]	0,46
PASI	-21,4 [16,5; 25,5]	-34,7 [28,7; 38,0]	0,039
NAPSI	-12,8 [8,8; 16,8]	-20,0 [17,2; 28,0]	0,035

96,5 [32; 188] пг/мл;  $p=0,002$ ) и NO (4,3 [2,1; 12,5] и 2,2 [0,2; 5,0] пг/мл;  $p=0,02$  соответственно).

При проведении корреляционного анализа показателей, характеризующих степень тяжести и активность отдельных проявлений ПсА и содержания лабораторных маркеров дисфункции эндотелия, сильная и средняя степень связи была отмечена между следующими показателями (в убывающем порядке): концентрацией ФРЭС и значениями DAS28, PASI и NAPSI; концентрацией Эн-1 и значениями PASI (табл. 2).

При анализе динамики биомаркеров эндотелиальной дисфункции в течение 3 мес лечения было установлено, что под влиянием МТ наблюдалось снижение концентрации

ФРЭС и Эн-1, а под влиянием НТК – ФРЭС, Эн-1 и NO (табл. 3).

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции за 3 мес лечения в группе больных, которым назначали НТК, была более выражена, чем на фоне лечения МТ: медиана снижения концентрации ФРЭС составляла 10,2 [8,4; 13,7] и 7,0 [5,6; 11,7] пг/мл ( $p=0,043$ ), Эн-1 – 184,6 [167; 202] и 112,7 [97; 136] пг/мл ( $p=0,008$ ) соответственно. За это время НТК обеспечил более выраженное снижение LEI, PASI, NAPSI и концентрации СРБ, чем МТ (табл. 4).

Через 6 мес терапии в группе НТК сохранялось более выраженное уменьшение LEI, PASI и NAPSI, чем в группе МТ (табл. 5).

**Обсуждение.** Настоящее исследование было проведено в популяции больных с умеренной активностью ПсА. У них отмечались довольно высокие значения DAS28, LEI и PASI, а также высокая частота вовлечения в патологический процесс ногтевых пластин (46,9%). У этих пациентов обнаружено повышение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции. Выявлена корреляция активности воспалительного процесса в суставах, коже и ногтях с уровнем ФРЭС и Эн-1, что согласуется с данными других исследований [12–16] и, по-видимому, объясняется вовлеченностью этих молекул в регуляцию процесса патологического ангиогенеза. Под влиянием МТ и НТК к концу 3-го месяца лечения наблюдалось снижение концентрации ФРЭС, Эн-1 и NO, что сопровождалось уменьшением значений индексов, отражающих активность воспаления при ПсА и Пс (DAS28, LEI, PASI, NAPSI), и уровня СРБ.

Применение иИЛ17А НТК привело к концу 3-го месяца лечения к более выраженному уменьшению уровня всех изучаемых лабораторных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ФРЭС,

Эн-1 и NO), чем назначение МТ. Следует отметить, что, по данными сравнительной оценки клинической эффективности этих препаратов, через 3 и 6 мес терапии НТК более эффективно воздействовал на активность воспаления энтезисов, псориазические изменения кожи и ногтей.

В настоящем исследовании продемонстрирована способность иИЛ17А НТК снижать лабораторные показатели эндотелиальной дисфункции у больных ПсА. Ранее в клинических исследованиях была показана способность иИЛ17 секукинумаба увеличивать эндотелийзависимую поток-опосредованную дилатацию артерий [19] и уменьшать размеры некальцинированных бляшек сонных артерий по данным компьютерной томографии с ангиографией [24].

**Заключение.** Таким образом, терапевтический подход, связанный с блокадой ИЛ17А, может быть эффективным методом

предупреждения развития и прогрессирования коморбидных кардиоваскулярных заболеваний у больных ПсА и Пс.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;79:345–52. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.040
- Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med*. 2011 Aug;124:775. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.028
- Kaiser H, Abdulla J, Henningsen KM, et al. Coronary artery disease assessed by computed tomography in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2019 Sep; 235(6):478–487. doi: 10.1159/000502138
- Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: Updating the evidence. *Archives of dermatological research*. 2017 Feb; 309(3):225–228. doi: 10.1007/s00403-016-1712-1
- Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham risk score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73:1990–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203433
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):275–281. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis according to the All-Russian Registry of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):275–281. (In Russ.)].
- Anyfanti P, Margouta A, Goulas K, et al. Endothelial dysfunction in psoriasis: An updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun; 10;9:864185. doi: 10.3389/fmed.2022.864185
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориатическим артритом: данные Общероссийского регистра. Терапевтический архив. 2021; 93(5):573–580. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. The relationship of obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in patients with psoriatic arthritis: data from the All-Russian Registry. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):573–580. (In Russ.)].
- Fang N, Jiang M, Fan Y. Association between psoriasis and subclinical atherosclerosis. *Medicine*. 2016 May; 5(20):e3576. doi: 10.1097/MD.0000000000003576.
- Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ulzii D, et al. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization. *Allergy*. 2018 Feb; 73(2):511–515. doi: 10.1111/all.13322
- Alba BK, Greaney JL, Ferguson SB, et al. Endothelial function is impaired in the cutaneous microcirculation of adults with psoriasis through reductions in nitric oxide-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Feb; 314(2):343–9. doi: 10.1152/ajpheart.00446.2017
- Lacarrubba F, Pellacani G, Gurgone S, et al. Advances in non-invasive techniques as aids to the diagnosis and monitoring of therapeutic response in plaque psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015 Jun; 54(6):626–34. doi:10.1111/ijd.12870
- Sankar L, Arumugam D, Boj S, et al. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2017 Mar; 11(3):23–27. doi: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525
- Simonetti O, Lucarini G, Goteri G, et al. VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Oct; 19(4):751–760. doi: 10.1177/039463200601900405
- Rashed H, El-Bary EA. Immunohistochemical evaluation of VEGF, surviving, bcl-2 protein and iNOS in the pathogenesis of psoriasis. *Egyptian Journal of Pathology*. 2012; 32(1):91–98. doi: 10.1097/01.xej.0000417556.36570.93.
- Ray A, Maharana KC, Meenakshi S, et al. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sciences Review*. 2023 Mar;12(7):100084 doi: 10.1016/j.hsr.2023.100084.
- Knowles L, Nadeem N, Chowienczyk PJ. Do anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  biologics affect subclinical measures of atherosclerosis and arteriosclerosis? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 May;86(5):837–851. doi: 10.1111/bcp.14215.
- Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al. Association of tumor necrosis factor inhibitor treatment with reduced indices of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):408–416. doi: 10.1002/art.40366.
- von Stebut E, Reich K, Thaci D, et al. Impact of secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol*. 2019 May;139(5):1054–1062. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.042.
- Gonzalez-Cantero A, Ortega-Quijano D, Alvarez-Diaz N, et al. Impact of biological agents on imaging and biomarkers of cardiovascular disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Invest Dermatol*. 2021 Oct;141(10):2402–2411. doi: 10.1016/j.jid.2021.03.024.
- Hayek SS, Neuman R, Kavtaradze N, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism with etanercept improves endothelial progenitor cell counts in patients with psoriasis: etanercept, vascular function and endothelial progenitor cells in psoriasis. *Int J Cardiol*. 2015 Mar; 182(1):387–9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.093
- Ho JC, Lee CH, Lin SH. No significant reduction of circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in patients with psoriasis successfully treated with anti-IL12/23. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3242143. doi: 10.1155/2016/3242143
- Lebwohl MG, Leonardi CL, Mehta NN, et al. Tildrakizumab efficacy, drug survival, and safety are comparable in patients with psoriasis with and without metabolic syndrome: long-term results from 2 phase 3 randomized controlled studies (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):398–407. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.047.
- Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*. 2019 Mar;15;115(4):721–728. doi: 10.1093/cvr/cvz009.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
10.10.2024/28.11.2024/30.11.2024

**Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». 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 by BIOCAD. 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.

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

Припуло О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>

Петров А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>

# Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с системной склеродермией

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

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

*Интерес к теме коронавирусной инфекции не ослабевает. В то же время в литературе недостаточно информации о клиническом течении COVID-19 при системной склеродермии (ССД) – системном аутоиммунном заболевании, сопровождающемся высокой смертностью.*

*Цель исследования – выявление особенностей коронавирусной болезни при ССД, а также факторов риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода.*

*Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ССД. В анализируемую выборку включены больные из регистра лаборатории системного склероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Информацию о перенесенной новой коронавирусной инфекции получали путем телефонного опроса через 10 мес после начала пандемии. COVID-19 диагностировали в случае положительного результата полимеразной цепной реакции при исследовании мазков из полости рта/носоглотки, при наличии антител к SARS-CoV-2 и/или характерных симптомов и данных компьютерной томографии (КТ) легких.*

*Результаты и обсуждение. COVID-19 перенесли 57 (52%) больных ССД. Медиана их возраста составила 58 [31; 79] лет. Преобладали женщины (n=48, 84%) с лимитированной формой ССД (n=37, 65%). У 15 (26%) больных имелась диффузная, у 4 (7%) – перекрестная (ССД-полимиозит и ССД-ревматоидный артрит) и у 1 (2%) – висцеральная форма ССД. Почти у 2/3 (74%) пациентов с COVID-19 ССД была ассоциирована с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), причем у 40% из них выявлено >20% поражения легочной паренхимы. Все пациенты получали терапию низкими дозами преднизолона, 95% – иммуносупрессивную терапию, в половине случаев – микофенолата мофетил; ритуксимаб применяли у 40% больных.*

*КТ органов грудной клетки проведена 51 (89%) пациенту. У 46 (90%) из них выявлена пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией: КТ1 (до 25% поражения легких) – у 10 (20%), КТ2 (25–50% поражения) – у 21 (41%) и КТ3 (50–75% поражения) – у 15 (29%); в 5 (10%) случаях изменений при КТ не обнаружено.*

*Течение вирусной инфекции легкой и средней степени тяжести отмечалось у 19 (33%) и 18 (32%) пациентов соответственно, тяжелое течение – у 20 (35%), в том числе с летальным исходом – у 12 (21%).*

*Заключение. Пациенты с ССД, инфицированные SARS-CoV-2, подвержены риску тяжелого течения коронавирусной инфекции, что зачастую обусловлено ассоциацией основного заболевания с ИЗЛ, а также применением иммуносупрессивной терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов.*

*Высокая частота сердечно-сосудистой и легочной коморбидной патологии, характерной для ССД, в случае развития COVID-19 может способствовать снижению эффективности терапии как основного заболевания, так и коронавирусной инфекции, в целом утяжеляя прогноз у таких больных.*

**Ключевые слова:** системная склеродермия; новая коронавирусная инфекция; факторы риска.

**Контакты:** Майя Николаевна Старовойтова; [mayyastar@mail.ru](mailto:mayyastar@mail.ru)

**Для ссылки:** Старовойтова МН, Десинова ОВ, Ананьева ЛП, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ. Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2024;18(6):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-73-78

## Characteristics of the new coronavirus infection (COVID-19) in patients with systemic sclerosis

Starovoytova M.N., Desinova O.V., Ananieva L.P., Koneva O.A., Garzanova L.A.,  
Ovsyannikova O.B., Shayakhmetova R.U.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

*Interest to the topic of coronavirus infection remains unabated. At the same time, there is insufficient information in the literature on the clinical course of COVID-19 in systemic sclerosis (SSc), a systemic autoimmune disease associated with high mortality.*

**Objective:** to identify the characteristics of coronavirus disease in SSc and risk factors for severe COVID-19 and death.

**Material and methods.** A retrospective analysis of data from patients with SSc was performed. The analyzed cohort included patients from the registry of the Systemic Sclerosis Laboratory of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Information about the history of novel coronavirus infection was obtained by telephone interview 10 months after the outbreak of the pandemic. COVID-19 was diagnosed if there was a positive oral cavity/nasopharynx PCR swab, if antibodies to SARS-CoV-2 were present and/or characteristic symptoms and computed tomography (CT) changes in the lungs were present.

**Results and discussion.** COVID-19 was diagnosed in 57 (52%) patients with SSc. Their median age was 58 [31; 79] years. The majority were women (n=48, 84%) with a limited form of SSc (n=37, 65%). Fifteen (26%) patients had diffuse, 4 (7%) had overlapping (SSc-polymyositis and SSc-rheumatoid arthritis) and 1 (2%) had visceral SSc. Almost 2/3 (74%) of patients with COVID-19 had SSc associated with interstitial lung disease (ILD), with 40% of them having >20% lung parenchymal involvement.

All patients received low-dose prednisone therapy, 95% received immunosuppressive therapy and in half of the cases mycophenolate mofetil; rituximab was used in 40% of patients.

Chest CT scan was performed in 51 (89%) patients. Pneumonia caused by the new coronavirus infection was detected in 46 (90%) of them: CT1 (up to 25% lung involvement) – in 10 (20%), CT2 (25–50% involvement) – in 21 (41%) and CT3 (50–75% involvement) – in 15 (29%); in 5 (10%) cases no changes were detected on CT.

Mild and moderate course of the viral infection was observed in 19 (33%) and 18 (32%) patients respectively, severe infection – in 20 (35%), including fatal cases in 12 (21%).

**Conclusion.** Patients with SSc infected with SARS-CoV-2 are at risk of severe coronavirus infection, often due to the association of the underlying disease with ILD and the use of immunosuppressive therapy, including biologic disease-modifying antirheumatic drugs. In case of COVID-19 development the high incidence of cardiovascular and pulmonary comorbidities that characterize SSc may contribute to a decrease in the efficacy of therapy for both the underlying disease and coronavirus infection, generally worsening the prognosis in these patients.

**Keywords:** systemic sclerosis; new coronavirus infection; risk factors.

**Contact:** Maya Nikolaevna Starovoitova; [mayyastar@mail.ru](mailto:mayyastar@mail.ru)

**For reference:** Starovoitova MN, Desinova OV, Ananyeva LP, Koneva OA, Garzanova LA, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU. Characteristics of the new coronavirus infection (COVID-19) in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-73-78

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию в связи с пандемией коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) [1]. К настоящему времени сообщается более чем о 682 млн подтвержденных случаев этой инфекции и более чем о 6,9 млн подтвержденных смертей по всему миру. В Российской Федерации зарегистрировано более 23 млн заболевших и более 400 тыс. умерших в результате COVID-19 [2, 3].

Накоплен достаточный опыт ведения больных с системными заболеваниями соединительной ткани во время пандемии. Считается, что такие пациенты подвержены высокому риску тяжелой инфекции и неблагоприятных исходов из-за нарушения иммунной регуляции, характерного для иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), а также из-за применения иммуносупрессивной терапии [4]. Вместе с тем неясно, восприимчивы ли пациенты с ИВРЗ к развитию COVID-19 в большей степени, чем население в целом; данные о более тяжелом течении у них вирусной инфекции с развитием неблагоприятных исходов противоречивы [5, 6].

Несмотря на сохраняющийся интерес к теме коронавирусной инфекции, в литературе недостаточно информации о клиническом течении COVID-19 при системной склеродермии (ССД) – ярком представителе системных аутоиммунных заболеваний, характеризующемся высокой смертностью [7]. Полагают, что ССД и COVID-19 имеют сходный патогенез, основными фундаментальными звеньями которого являются васкулопатия, иммунные нарушения и фиброобразование. Кроме того, наиболее частым и похожим клиническим проявлением при этих заболеваниях является поражение легких, различающееся лишь скоростью прогрессирования [8]. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), ассоциированное с ССД (ССД-ИЗЛ), – осложнение, поражающее на протя-

жении болезни до 90% пациентов, и основная причина смерти у 35% из них [7, 9]. Учитывая, что терапия ССД-ИЗЛ проводится в основном иммуносупрессантами (ИС), а иммуносупрессия и поражение легких обуславливают худшие исходы при инфекции SARS-CoV-2 [10], представляется важным дальнейшее изучение данной проблемы для лучшего понимания последствий COVID-19 у пациентов с ССД [10].

**Цель исследования** – выявление особенностей коронавирусной болезни при ССД, а также факторов риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ССД. В анализируемую выборку были включены больные из регистра лаборатории системного склероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Информацию о перенесенной новой коронавирусной инфекции получали в ходе телефонного опроса через 10 мес после начала пандемии. COVID-19 диагностировали в случае положительного результата полимеразной цепной реакции при исследовании мазков из полости рта/носоглотки, при наличии антител к SARS-CoV-2 и/или характерных симптомов и данных компьютерной томографии (КТ) легких.

С учетом ретроспективного дизайна исследования подписание информированного согласия пациентами не предусматривалось.

**Статистический анализ данных** был проведен с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). При отличии распределения количественного показателя от нормального рассчитывали медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Непрерывные пере-

менные анализировали с использованием t-критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни, а категориальные – с помощью критерия  $\chi^2$ . Проводили однофакторный и многомерный анализ, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) вычисляли с использованием логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Получена информация о 110 из 147 пациентов регистра ССД, 57 (52%) из них перенесли COVID-19. Медиана возраста пациентов составила 58 [31; 79] лет. Преобладали женщины ( $n=48$ , 84%) с лимитированной формой ССД ( $n=37$ , 65%). У 15 (26%) пациентов имелась диффузная, у 4 (7%) – перекрестная (ССД-полимиозит и ССД-ревматоидный артрит) и у 1 (2%) – висцеральная форма ССД.

Среди инфицированных COVID-19 почти у 2/3 ( $n=42$ , 74%) ССД была ассоциирована с ИЗЛ, причем у 23 (40%) больных отмечалось >20% поражения легочной паренхимы. Все пациенты получали терапию низкими дозами преднизолона, 54 (95%) – ИС (в половине случаев – микрофенолата мофетил, ММФ), 23 (40%) – ритуксимаб (РТМ). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

КТ органов грудной клетки (ОГК) проведена 51 (89%) пациенту. Коронавирусная пневмония выявлена у подавляющего большинства из них ( $n=46$ , 90%). Поражение легких КТ1 (до 25%) отмечено у 10 из 51 (20%) больного, КТ2 (25–50%) – у 21 (41%), КТ3 (50–75%) – у 15 (29%); в 5 (10%) случаях изменений при КТ не обнаружено.

Течение вирусной инфекции легкой и средней степени тяжести наблюдалось у 19 (33%) и 18 (32%) из 57 пациентов соответственно, тяжелое течение COVID-19 – у 20 (35%), в том числе с летальным исходом у 12 (21%). Общая характеристика больных ССД, умерших от COVID-19, представлена в табл. 2. К особенностям этой группы больных можно отнести: преобладание женщин среднего возраста и лимитированной формы ССД, высокую частоту ИЗЛ (92%) с распространенным поражением легочной паренхимы >20% исходно в результате ССД и развитием 50–75% поражения вследствие коронавирусной пневмонии. Все эти пациенты принимали ГК, подавляющее большинство – ИС и РТМ.

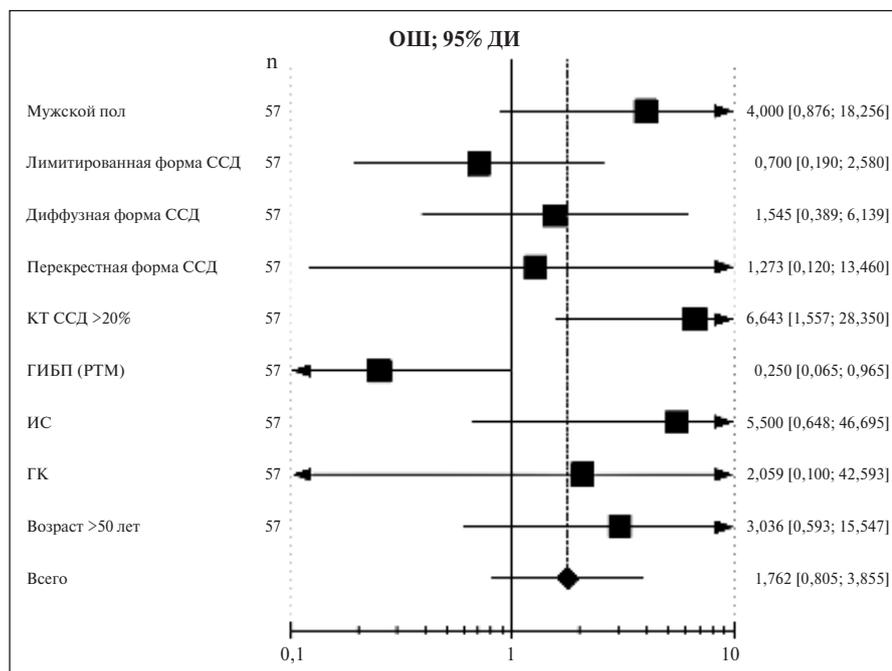
**Таблица 1. Общая характеристика больных ССД, перенесших COVID-19 ( $n=57$ )**  
**Table 1. General characteristics of patients with SSc and COVID-19 ( $n=57$ )**

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58 [31; 79]
Женщины, n (%)	48 (84)
Форма заболевания, n (%):	
лимитированная	37 (65)
диффузная	15 (26)
висцеральная	1 (2)
перекрестная	4 (7)
Интерстициальное поражение легких по данным МСКТ, n (%), в том числе:	42 (74)
<20%	19 (33)
>20%	23 (40)
ГК внутрь, n (%)	54 (95)
Суточная доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг, $M \pm \sigma$	7,9 $\pm$ 3,2
РТМ, n (%)	23 (40)
ИС, n (%), в том числе:	54 (95)
МТ	3 (5)
циклофосфан	9 (16)
ММФ	28 (49)
плаквенил	14 (25)

**Примечание.** МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат.

**Таблица 2. Общая характеристика больных ССД, умерших от COVID-19 ( $n=12$ )**  
**Table 2. General characteristics of patients with SSc who died from COVID-19 ( $n=12$ )**

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	57,08 $\pm$ 9,5
Женщины/мужчины, n (%)	8 (67)/4 (33)
Форма заболевания, n (%):	
лимитированная	8 (67)
диффузная	3 (25)
перекрестная	1 (8)
Интерстициальное поражение легких по данным МСКТ, n (%), в том числе:	11 (92)
<20%	2 (17)
>20%	9 (75)
Вирусная пневмония по данным КТ, n (%):	
КТ2	2 (17)
КТ3	8 (67)
ГК, n (%)	12 (100)
Суточная доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг, $M \pm \sigma$	8,95 $\pm$ 2,25
РТМ, n (%)	9 (75)
ИС, n (%), в том числе:	11 (91)
МТ	1 (8)
циклофосфан	3 (25)
ММФ	7 (58)
плаквенил	0



Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ССД. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; КТ ССД >20% – поражение >20% легочной паренхимы вследствие ССД

Risk factors for severe COVID-19 in patients with SSc. bDMARDs – biologic disease-modifying antirheumatic drugs; CT SSc >20% – affection of >20% of the lung parenchyma due to SSc

Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ССД показаны на диаграмме Forest Plot (ОШ с 95% ДИ; см. рисунок).

Различия между группами выживших и умерших вследствие COVID-19 пациентов приведены в табл. 3. Выявлены статистически значимые различия между группами выживших и умерших пациентов, прежде всего по исходным данным КТ ОГК и степени распространенности легочного фиброза (>20% и <20% поражения легких), а также по наличию терапии РТМ. При этом связи с дозой РТМ не отмечено. В группе выживших его получали 33%, в группе умерших – 67%. Различий, обусловленных приемом ИС и ГК, не обна-

ружено. Также не наблюдалось различий в зависимости от формы заболевания, пола и возраста пациентов, хотя в группе умерших было несколько больше лиц старше 50 лет, чем в группе выживших (83,5 и 62% соответственно).

Пожилкой возраст и наличие коморбидных заболеваний считаются факторами риска неблагоприятного прогноза. Однако неясно, как связаны количество и характер коморбидных состояний с исходами COVID-19. Сопутствующая патология, имевшаяся у пациентов с летальным исходом, представлена в табл. 4.

Практически у всех пациентов отмечалась сопутствующая патология, мультиморбидность выявлена в 83% случаев. Подавляющее число больных имели главным образом АГ и другую значимую патологию сердечно-сосудистой системы. Такие заболевания, обуславливающие повышенный риск тяжелого течения COVID-19, как ожирение, онкологическая патология, хронические болезни легких, не связанные с ССД, наблюдались в единичных случаях, еще у 1 пациента с перекрестной формой заболевания (ССД-полимиозит) коморбидный фон отсутствовал.

**Обсуждение.** Мы оценили особенности и исходы COVID-19 у пациентов с ССД. У большинства из них имелось среднетяжелое (31%) и тяжелое (35%) течение коронавирусной инфекции, повлекшее за собой смерть в 21% случаев. Наличие ИЗЛ, особенно с поражением легочной паренхимы >20%, а также применение РТМ были значимо связаны с худшим исходом, по данным многофакторного анализа.

На сегодня недостаточно информации о влиянии COVID-19 на пациентов с ССД, значительно лучше изучено воздействие новой коронавирусной инфекции на течение ревматических заболеваний в целом.

Таблица 3. Предикторы тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ССД, по данным многофакторного анализа, n  
Table 3. Predictors of severe COVID-19 in patients with SSc, according to multivariate analysis, n

Предиктор	Умершие пациенты (n=12) предикторы+	Выжившие пациенты (n=45) предикторы+	ОШ (95% ДИ)	p
Мужской пол	4	5	4,000 (0,876–18,256)	0,074
Лимитированная форма ССД	7	30	0,700 (0,190–2,580)	0,592
Диффузная форма ССД	4	11	1,545 (0,389–6,139)	0,536
Перекрестная форма ССД	1	3	1,273 (0,120–13,460)	0,841
КТ >20%	9	14	6,643 (1,557–28,350)	0,011
ГИБП (РТМ)	4	30	0,250 (0,065–0,965)	0,044
ИС	11	30	5,500 (0,648–46,695)	0,118
ГК	12	42	2,059 (0,100–42,593)	0,64
Возраст >50 лет	10	28	3,036 (0,593–15,547)	0,183

Наши данные о частоте и тяжести COVID-19 у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями (АРЗ) в основном согласуются с результатами, полученными другими авторами [5, 11–14]. Однако у наших пациентов смертность оказалась выше. По материалам регистра Глобального ревматологического альянса (COVID-19 Global Rheumatology Alliance, GRA), в который с марта 2020 г. ревматологи вносят данные о пациентах с ревматическими заболеваниями и диагнозом COVID-19, из 600 пациентов с АРЗ и COVID-19 46% были госпитализированы в связи с тяжестью состояния, а 9% умерли [12]. Во французской когорте, включавшей 694 пациента с АРЗ и COVID-19, аналогичные показатели составили соответственно 37 и 8,3%. Американские исследователи сообщают, что у пациентов с АРЗ и COVID-19 также преобладало тяжелое течение заболевания, но более высокого риска смерти по сравнению с пациентами без АРЗ не выявлено [13]. Следует отметить, что все эти данные получены при изучении когорт больных с АРЗ в целом, в то время как анализ течения COVID-19 у пациентов с ССД проводился в малом числе работ. В исследовании бразильских авторов, включавшем более 1000 пациентов с ССД и COVID-19, госпитализация потребовалась примерно трети пациентов со среднетяжелой и такому же количеству больных с тяжелой инфекцией, что совпадает с нашими данными, а при многофакторном анализе выявлена значимая связь между наличием ИЗЛ, ассоциированного с ССД, и худшим исходом [15]. Однако уровень смертности, обусловленной COVID-19, в этом исследовании был ниже: 5,1% случаев (в нашей группе пациентов – 21%).

В ряде работ оценивались факторы риска тяжелого течения COVID-19 в общей популяции [7, 15, 16]. В большинстве когорт пожилой возраст [7, 15], мужской пол и наличие таких сопутствующих заболеваний, как АГ, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, хронические заболевания легких, хронические заболевания почек и злокачественные новообразования, определяли худший прогноз [17–19].

Мы не выявили связи тяжелого течения заболевания и смертности с полом и возрастом, напротив, среди умерших пациентов преобладали женщины среднего возраста, несмотря на тенденцию к худшему исходу заболевания у лиц старше 50 лет. Полученные нами данные о коморбидной патологии в целом согласуются с результатами ранее представленных исследований, однако у наших пациентов отсутствовали или отмечались в единичных случаях такие характерные заболевания, как сахарный диабет, хронические болезни легких, не ассоциированные с основным заболеванием, и ожирение.

В литературе недостаточно данных о связи тяжелых исходов COVID-19 с лечением и активностью ССД. Однако в некоторых исследованиях такая связь прослежена. У пациентов с заболеваниями соединительной ткани, включая ССД, с

Таблица 4. Сопутствующая патология у пациентов, умерших от COVID-19 (n=12)  
Table 4. Comorbidities in patients who died from COVID-19 (n=12)

№ пациента	Сопутствующая патология
1.	АГ, посттромботическая болезнь, ВБНК, МКБ
2.	АГ, ожирение, МКБ
3.	АГ, МКБ, ВБНК
4.	Энцефалопатия
5.	АГ, ИБС, хроническая крапивница
6.	АГ, гепатит С, рак молочной железы
7.	ИБС, ВБНК
8.	АГ, внебольничная пневмония в 2011 и 2015 гг., МКБ, ЖКБ, узловой зоб, эутиреоз, вторичный остеопороз
9.	ИБС, нарушение ритма сердца, легочная гипертензия, остеопороз с множественными переломами грудного и поясничного отделов позвоночника
10.	Сопутствующей патологии не было
11.	ИБС, атеросклероз
12.	АГ, ИБС, ХОБЛ

**Примечание.** АГ – артериальная гипертензия; ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей; МКБ – мочекаменная болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

умеренной или высокой активностью вероятность летального исхода была выше, чем у пациентов с низкой активностью заболевания или ремиссией, а лечение РТМ ассоциировалось с более высокой смертностью по сравнению с терапией МТ [20]. Во французской когорте пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе с ССД, применение РТМ приводило к тяжелым исходам COVID-19 [21]. Однако из 1090 пациентов, включенных в эту группу, ССД имела только у 43 (4%) и только 7 из них получали РТМ. По данным GRA, терапия ММФ, который часто назначают при ССД с ИЗЛ, также была связана с тяжелым течением COVID-19 [20]. В нашем исследовании подобной корреляции не наблюдалось.

Настоящая работа имеет некоторые ограничения: ретроспективный дизайн и однородность группы пациентов, обусловленную преимущественным поражением легких, что на фоне развития коронавирусной пневмонии могло способствовать худшему прогнозу. Кроме того, в общей группе 95% пациентов получали ИС и 40% – РТМ, а в группе умерших – соответственно 91 и 75%, что также могло повлиять на результаты исследования.

**Заключение.** Несмотря на завершение пандемии, сохраняется довольно высокая заболеваемость коронавирусной инфекцией, появляются новые штаммы SARS-CoV-2, у части больных после перенесенной инфекции развивается постковидный синдром. Пациенты с ССД, инфицированные SARS-CoV-2, могут иметь риск тяжелого течения коронавирусной инфекции нередко вследствие ассоциации основного заболевания с ИЗЛ, а также применения иммуносупрессивной терапии, в том числе ГИБП. Высокая частота сердечно-сосудистой и легочной коморбидной патологии, характерной для ССД, в случае развития COVID-19 может способствовать снижению эффек-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

тивности терапии как основного заболевания, так и коронавирусной инфекции, в целом утяжеляя прогноз. При этом остаются открытыми многие вопросы, в частности об эффек-

тивности вакцинации у пациентов с ИВРЗ, в том числе с ССД, получающих иммуносупрессивную терапию, ответ на которые будет получен в дальнейших исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization Coronavirus Situation Report. 7 September 2021 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-7-september-2021>
- <https://gogov.ru/covid-19/world>
- <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/>
- Brito-Zeron P, Sisy-Almirall A, Flores-Chavez A, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 May-Jun;39(3):676-687. doi: 10.55563/clinexprheumatol/lekply. Epub 2021 May 5.
- FAI2R/SFR/SNFM/ISOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory disease: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310. Epub 2020 Dec 2.
- D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1156-1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888. Epub 2020 May 26.
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264. Epub 2010 Jun 15.
- Denton C, Campochiaro C, Bruni C, et al. COVID-19 and systemic sclerosis: Rising to the challenge of a pandemic. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Feb;6(1):58-65. doi: 10.1177/2397198320963393. Epub 2020 Oct 18.
- Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068.
- Del Papa N, Sambataro G, Minniti A, et al. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) epidemic: what are the risks for systemic sclerosis patients? *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102558. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102558. Epub 2020 May 5.
- Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):71-72. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2.
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29.
- D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic disease compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619. Epub 2021 May 1.
- Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, et al. Covid-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: role of pre-existing lung involvement and ongoing treatments. *Curr Pharm Des*. 2021;27(41):4245-4252. doi: 10.2174/1381612827666210903103935.
- Grasseli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcome of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- Oliveira SM, Martins LVO, Lupino-Assad AP, et al. Severity and mortality of COVID-19 in patients with systemic sclerosis: a Brazilian multicenter study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Aug;55:151987. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151987.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19 death using Open SAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AL, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11.
- Strangfeld A, Schafner M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. Epub 2021 Jan 27.
- Avouac J, Drumez E, Hachulla E, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jun;3(6):e419-e426. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X. Epub 2021 Mar 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.03.2024/10.06.2024/15.06.2024

## 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.

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

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

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

# Возможности транспозиции сухожилий разгибателей запястья в лечении ревматоидной кисти

Розов А.В.<sup>1</sup>, Бялик Е.И.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

С появлением более эффективных консервативных методов лечения ревматоидного артрита (РА) на приеме у хирургов-ортопедов все реже встречаются пациенты с тяжелыми деформациями кисти. Тем не менее при выраженных изменениях суставов кисти единственным методом восстановления их функции является хирургическое вмешательство. Широко распространенные ранее методики артрореза начинают уступать место современным мягкотканым суставосберегающим операциям, позволяющим предотвратить развитие тяжелых деформаций и сохранить функцию кисти.

**Цель исследования** – сравнить функциональные результаты операций по транспозиции локтевого и длинного лучевого разгибателей запястья (ECU + ECRL) и артрореза лучезапястного сустава у больных РА.

**Материал и методы.** В исследование было включено 58 больных с достоверным диагнозом РА. Большинство пациентов (93%) составили женщины с длительностью заболевания от 4 до 6 лет, средний возраст – 46,3±14,6 года. Все пациенты были серопозитивны по ревматоидному фактору, большинство имели III и IV рентгенологические стадии РА по Штейнбрökerу, IV рентгенологическую стадию по Larsen. У пациентов отмечалась преимущественно умеренная активность заболевания.

С 2021 по 2023 г. 21 пациенту выполнена операция ECU + ECRL и 37 – операция артрореза лучезапястного сустава. Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Срок наблюдения за пациентами после операции достигал в среднем 6 мес.

**Результаты и обсуждение.** Средний балл DASH в группе транспозиции ECU + ECRL составил 38,3±10,12, тогда как в группе артрореза – 47,45±16,92 ( $p < 0,05$ ). В позднем послеоперационном периоде (через 6 мес) у всех пациентов отмечалась положительная динамика по визуальной аналоговой шкале, которая была сравнима в обеих группах: в группе ECU + ECRL – 2,66±1,49 см, в группе артрореза – 3,0±1,6 см. Объем движений в лучезапястном суставе в группе ECU + ECRL значительно превосходил таковой в группе артрореза ( $p < 0,05$ ). При контрольном осмотре в послеоперационном периоде отмечено существенное улучшение качества жизни по шкале EQ-5D как в группе ECU + ECRL (0,686), так и в группе артрореза (0,625),  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Операцию X-образной пластики сухожилий разгибателей для стабилизации суставов запястья следует рассматривать в качестве перспективной методики, позволяющей уменьшить боль, улучшить функциональный статус и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ревматоидная кисть; хирургия кисти; стабилизация суставов запястья.

**Контакты:** Александр Валерьевич Розов; rozovvv@bk.ru

**Для ссылки:** Розов АВ, Бялик ЕИ, Лиля АМ. Возможности транспозиции сухожилий разгибателей запястья в лечении ревматоидной кисти. Современная ревматология. 2024;18(6):79–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-79-84

## Possibilities of transposition of the extensores carpi tendons in the treatment of the rheumatoid hand

Rozov A.V.<sup>1</sup>, Byalik E.I.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

With the advent of more effective conservative methods of treating rheumatoid arthritis (RA), patients with severe hand deformities are being treated less and less by orthopaedic surgeons. However, when significant changes occur in the hand joints, surgery is the only method to restore their function. The previously widespread arthrodesis procedures are gradually giving way to modern soft tissue joint-preserving surgeries that prevent the development of severe deformities and preserve hand function.

**Objective:** to compare the functional outcomes of extensor carpi ulnaris and extensor carpi radialis longus transposition surgery (ECU+ECRL) and wrist joint arthrodesis in patients with RA.

**Material and methods.** The study included 58 patients with a confirmed diagnosis of RA. Most patients (93%) were women with a disease duration of 4 to 6 years, the mean age was 46.3±14.6 years. All patients were seropositive for rheumatoid factors, most had radiological stages III and IV of RA according to Steinbrocker, radiological stage IV according to Larsen. Most of the patients had moderate disease activity. From 2021 to

2023, 21 patients underwent ECU + ECRL surgery and 37 patients underwent arthrodesis of the wrist joint. The groups were comparable in terms of key clinical characteristics. The average follow-up time after surgery was 6 months.

**Results and discussion.** The mean DASH score in the transposition group (ECU + ECRL) was  $38.3 \pm 10.12$ , while in the arthrodesis group it was  $47.45 \pm 16.92$  ( $p < 0.05$ ). In the late postoperative period (after 6 months), all patients showed a positive dynamics according to the visual analogue scale, which was comparable in both groups: in the ECU + ECRL group —  $2.66 \pm 1.49$  cm, in the arthrodesis group —  $3.0 \pm 1.6$  cm. The range of motion of the wrist was significantly greater in the ECU + ECRL group than in the arthrodesis group ( $p < 0.05$ ). At the follow-up examination in the postoperative period, a significant improvement in quality of life according to the EQ-5D was found in both the ECU+ECRL group (0.686) and the arthrodesis group (0.625),  $p < 0.05$ .

**Conclusion.** X-shaped extensor tendon plastic surgery for wrist joint stabilization should be considered a promising technique that can reduce pain and improve patients' functional status and quality of life.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; rheumatoid hand; hand surgery; wrist joint stabilization.

**Contact:** Alexander Valerievich Rozov; rozovvv@bk.ru

**For reference:** Rozov AV, Byalik EI, Lila AM. Possibilities of transposition of the extensores carpi tendons in the treatment of the rheumatoid hand. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):79–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-79-84

С появлением более эффективных консервативных методов лечения ревматических заболеваний [1] хирурги-ортопеды все реже наблюдают больных ревматоидным артритом (РА) с тяжелыми деформациями кисти. Тем не менее при выраженных деформациях суставов кисти единственным методом восстановления их функции является хирургическое вмешательство. Многие годы в ревмоортопедии кисти были широко распространены методики артродеза [2], которые в последнее время начинают уступать место современным мягкотканым суставосберегающим операциям, позволяющим не только сохранить хорошую функцию кисти, особенно на ранних стадиях заболевания, но и предотвратить развитие тяжелых деформаций [3].

РА — иммуновоспалительное заболевание суставов, его распространенность в популяции достигает 1%. Поражение суставов кистей в дебюте РА встречается более чем в 90% случаев и без адекватного лечения приводит к инвалидизации [4]. Поражение суставов кистей проявляется, как правило, их припуханием и болезненностью с невозможностью нормального функционирования и развитием деформации различной степени. После появления первых симптомов заболевания до обращения за специализированной медицинской помощью проходит в среднем около 27,2 нед, при этом только 20% пациентов посещают ревматолога в первые 3 мес [5], что приводит к задержке назначения адекватной антиревматической терапии и развитию необратимых изменений и деформаций суставов. Деформации кисти могут возникать довольно рано, существенно ухудшая качество жизни больных. На ранних этапах возможна консервативная терапия (ортезирование, трудотерапия и т. д.), однако в дальнейшем может потребоваться хирургическое лечение.

В последние десятилетия в ревмоортопедии активно модифицируются и улучшаются хирургические техники, используются подходы к лечению, включающие миниинвазивные, малотравматичные вмешательства, однако в хирургии ревматоидной кисти по-прежнему остается много «белых пятен». Так, в мировой литературе отсутствуют крупные метаанализы, не оценены долгосрочные результаты и осложнения хирургических вмешательств на кисти у пациентов с РА, не разработаны четкие показания для ряда операций. В результате не всегда мнения ортопедов и ревматологов совпадают, что не позволяет своевременно перейти от попыток консервативной терапии к хирургическому лечению. Все это создает

трудности в принятии решений, и каждый конкретный случай требует индивидуального рассмотрения.

Для лучшего понимания современных концепций хирургии ревматоидной кисти важно учитывать патогенез развития характерных деформаций по типу ульнарной девиации пальцев кисти, деформаций пальцев по типу «шеи лебедя» и «бутоньерки». Большой вклад в изучение этой проблемы внес М. Merle, который подробно описал патогенетические механизмы возникновения деформаций кисти [6]. Отправной точкой в развитии этого процесса является персистирующий синовит лучезапястного сустава. В результате инвазии синовиального паннуса в окружающие ткани происходит растяжение капсульно-связочного аппарата, при этом в первую очередь вовлекается дистальное радиоульнарное (лучелоктевое) сочленение. Это проявляется тыльным подвывихом головки локтевой кости с соскальзыванием сухожилия локтевого разгибателя запястья в ладонную сторону [7]. В результате длинный и короткий лучевые разгибатели запястья теряют своего антагониста с локтевой стороны и возникает мышечный дисбаланс с перевесом в лучевую сторону — лучевая девиация карпально-метакарпального блока. Сухожилия разгибателей пальцев смещаются в межпальцевые промежутки, вследствие чего меняется их вектор тяги в локтевую сторону, что проявляется характерной ульнарной девиацией пальцев кисти. Также на фоне персистирующего воспаления наблюдаются ладьевидно-полулунная диссоциация и ладонный подвывих проксимального ряда костей запястья — снижается высота запястья и возникает мышечный дисбаланс между сгибателями и разгибателями пальцев. Из-за неравномерной тяги сухожилий создаются предпосылки для развития деформаций пальцев по типу «шеи лебедя» и «бутоньерки».

Основой для появления деформаций дистального отдела кисти является нестабильность суставов запястья и лучелоктевого сочленения. Тыльный подвывих головки локтевой кости значительно повышает риск разрыва сухожилия разгибателя V пальца кисти [8, 9]. Вторым подобным «слабым местом» запястья является регион бугорка Листера, где часто происходят фрикционные повреждения разгибателя II пальца кисти. Выпадение функции разгибателей пальцев кисти значительно снижает качество жизни пациентов и ухудшает результаты хирургического лечения. Поэтому стабилизацию области запястья необходимо проводить на ранних этапах лечения кисти [10].

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в последние годы была внедрена оригинальная хирургическая методика для стабилизации суставов запястья, которая способствует предотвращению развития деформаций, — транспозиция сухожилий локтевого разгибателя (*extensor carpi ulnaris*, ECU) и длинного лучевого разгибателя запястья (*extensor carpi radialis longus*, ECRL) с последующим их тенodesом, так называемая X-образная пластика. Эта техника все чаще стала заменять артродез лучезапястного сустава при поражениях суставов запястья на фоне РА.

**Цель** исследования — сравнить функциональные результаты операций по транспозиции ECU + ECRL и артродеза лучезапястного сустава у больных РА.

**Материал и методы.** В исследование включено 58 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [11]. Большинство пациентов (93%) составляли женщины с длительностью заболевания от 4 до 6 лет, средний возраст — 46,3±14,6 года. Все пациенты были серопозитивны по ревматоидному фактору, большинство имели III и IV рентгенологические стадии РА по Штейнбрюккеру.

Активность РА определяли по шкале DAS28. Низкая степень активности РА выявлена у 13 пациентов, умеренная — у 36 и высокая — у 9.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оценивали с использованием аппарата Discovery (Франция). У 27 (47%) из 58 пациентов снижения МПКТ не наблюдалось, у 19 (33%) имелась остеопения, у 12 (20%) — остеопороз. Для изучения степени поражения суставов запястья перед операцией применяли шкалу Larsen [12]: II–III стадия диагностирована у 24 (41,4%) больных, IV–V — у 34 (58,6%).

Функциональный статус до и после операции оценивали с помощью опросника DASH (Disability Arm, Shoulder and

Hand) [13], который включал 38 вопросов, описывающих функциональный статус в бытовой и профессиональной деятельности. Индекс DASH вычисляли по формуле:

$$\left( \frac{\text{сумма } n \text{ ответов}}{n} \times 25 \right) - 1,$$

где  $n$  — количество выполненных заданий. Максимальный балл, равный 100, соответствует наихудшему функциональному результату.

До операции функциональный статус кисти по индексу DASH в среднем составлял 65,03±9,17 балла, сгибание — 27,93±14,04 градусов, разгибание — 16,89±8,0 градусов, общая амплитуда ротации — 154,82±31,69 градусов. Оценка боли по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ, 10 см) [14] достигала в среднем 5,27±1,32 см.

До операции 95% пациентов нуждались в применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), 56,8% получали небольшие дозы глюкокортикоидов (ГК; от 5 до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон), 63% — метотрексат (в среднем 15 мг/нед), 22,4% — лефлуномид (20 мг/нед), 10,3% — сульфасалазин (1000 мг/сут). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в предоперационном периоде не отменяли. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовали 5 больных; одно введение ГИБП перед операцией было отменено.

Качество жизни определялось по опроснику EQ-5D (EuroQoL-5D) [15]. Индекс EQ-5D рассчитывался по специальным таблицам и составил 0,137 балла, что соответствует неудовлетворительному качеству жизни, преимущественно из-за затруднений в самообслуживании, повседневной деятельности и боли.

С 2021 по 2023 г. 21 пациенту с верифицированным серопозитивным РА выполнена транспозиция ECU + ECRL. В группу сравнения вошли 37 пациентов, которым был про-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных РА, которым выполнены различные операции на кисти  
**Table 1.** Clinical characteristics of RA patients who underwent various hand surgery procedures

Показатель	Группа ECU + ECRL (n=21)	Группа артродеза (n=37)	p
Пол, n (%): мужчины женщины	2 (9,5) 19 (90,5)	2 (5,4) 35 (94,6)	0,551
Возраст, годы, M±SD	49,76±16,12	44,35±13,61	0,179
Длительность заболевания, годы, M±SD	4,98±1,03	6,17±1,56	0,510
Активность заболевания по DAS28, n (%): ремиссия (DAS28 <2,6) низкая (2,6<DAS28<3,2) умеренная (3,2<DAS28<5,1) высокая (DAS28 >5,1)	0 (0) 8 (38,1) 11 (52,4) 2 (9,5)	0 (0) 5 (13,5) 25 (67,5) 7 (19,0)	1 0,237 0,673 0,569
МПКТ, n (%): нормальная osteopения osteoporоз	11 (52,4) 9 (42,9) 1 (4,7)	23 (62,2) 10 (27,0) 4 (10,8)	0,334 0,419 0,532
Рентгенологическая стадия поражения суставов запястья (по Larsen), n (%): II III IV V	3 (14,3) 9 (42,8) 8 (38,2) 1 (4,7)	1 (2,7) 11 (29,7) 14 (37,9) 11 (29,7)	0,218 0,656 0,943 0,078

Таблица 2. Сравнение функционального статуса пациентов до и после операции, M±SD  
Table 2. Comparison of the functional status of patients before and after surgery, M±SD

Показатель	Группа ECU + ECRL (n=21)		Группа артрореза (n=37)		p*
	до операции	после операции	до операции	после операции	
DASH, баллы	63,95±8,2	38,3±10,12	65,64±9,7	47,45±16,92	<0,05
ВАШ боли, см	5,23±1,13	2,66±1,49	5,29±1,43	3,0±1,6	0,45
Сгибание, градусы	36,42±11,84	17,8±11,46	23,10±12,98	0	<0,05
Разгибание, градусы	21,66±8,56	8,1±5,8	14,18±7,40	0	<0,05
Общая амплитуда ротации, градусы	161,90±27,49	146,19±36,39	150,81±33,53	131,89±38,12	0,168
EQ-5D, медиана	0,128	0,686	0,151	0,625	<0,05

**Примечание.** Данные представлены как M±SD, если не указано иначе. p<0,01 при сравнении всех показателей до и после операции.

\* – различия между показателями после транспозиции ECU + ECRL и артрореза.

веден артрорез лучезапястного сустава. В основном это были больные РА с V стадией поражения суставов запястья по Larsen. Срок наблюдения за пациентами после операции составил в среднем 6 мес.

*Статистическая обработка данных* была проведена с помощью программы Statistica версия 12.0 (StatSoft Inc., США) с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M±SD), медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]).

**Результаты.** Пациенты двух групп не различались по полу, возрасту, длительности и активности заболевания, МПКТ (табл.1).. Они также были сравнимы по функциональному состоянию кисти по индексу DASH, ВАШ боли, общей амплитуде ротации кисти и качеству жизни по шкале EQ-5D. Функции сгибания и разгибания были несколько выше у пациентов группы ECU + ECRL.

После операции в обеих группах в среднем через 6 мес отмечались существенное улучшение функционального состояния кисти по индексу DASH, уменьшение боли, увеличение амплитуды ротации кисти и улучшение качества жизни (p<0,01; табл. 2). Функциональные результаты состояния кисти по шкале DASH в группе ECU + ECRL были лучше, чем в группе артрореза: 38,3±10,12 балла против 47,45±16,92 балла (p<0,05).

В группе ECU + ECRL послеоперационный объем движений в лучезапястном суставе оказался значительно выше, чем в группе артрореза: среднее значение сгибания составило 17,8±11,46 градусов, разгибания – 8,1±5,8 градусов, объем ротационных движений – 146,19±36,39 градусов. При выполнении операции артрореза отсутствие функций сгибания и разгибания кисти было вполне ожидаемым, а амплитуда ротационных движений оказалась сопоставимой с таковой в группе ECU + ECRL.

Сравнение результатов применения X-образной пластики сухожилий и артрореза показало, что боль по ВАШ в группе ECU + ECRL уменьшилась с 5,23±1,13 до 2,66±1,49 см, а в группе артрореза – с 5,29±1,43 до 3,0±1,6 см, что соответствовало ее низкой интенсивности или, в ряде случаев, полному отсутствию. Послеоперационные результаты статистически не различались в двух группах пациентов (p=0,61).

В то же время выявлена прямая корреляция (r=0,433) боли в послеоперационном периоде с активностью РА на

момент операции: чем выше была активность заболевания, тем более интенсивной была боль в послеоперационном периоде. У больных, прооперированных на фоне высокой степени активности заболевания, при контрольном осмотре через 6 мес уровень боли составил 3,41±1,01 см, а у пациентов, оперированных на фоне низкой или умеренной активности, – 2,73±1,46 см (p<0,05). Высокая активность заболевания также была связана (r=0,306) с менее удовлетворительными показателями по шкале DASH.

Важной особенностью стало значительное ухудшение результатов транспозиции сухожилий у пациентов с выраженным поражением суставов запястья (IV и V стадии по Larsen). Средний балл DASH у них составил 48,36±18,47, а в группе пациентов с более ранней стадией поражения суставов запястья (II и III стадии по Larsen) – 38,0±9,16 (p<0,05).

Выполнение транспозиций сухожилий у пациентов с поздними рентгенологическими стадиями поражения запястья показало менее удовлетворительные функциональные результаты (48,36±18,47), которые были сравнимы или оказались даже несколько хуже, чем при проведении артрореза (p<0,05).

Данные послеоперационного анкетирования по шкале EQ-5D свидетельствовали о значительном повышении качества жизни в обеих группах, в первую очередь за счет снижения уровня боли и улучшения функционального статуса.

Ни у одного из пациентов в период исследования не наблюдалось осложнений.

**Обсуждение.** Разработанная в НИИР им. В.А.Насоновой мягкотканная стабилизация запястья путем транспозиции ECU + ECRL (X-образная пластика сухожилий разгибателей) у пациентов с РА показывает хорошие функциональные результаты, превосходящие таковые при артрорезе лучезапястного сустава (38,3±10,12 и 47,45±16,92 соответственно). Это соотносится с результатами, продемонстрированными М.В.Смитом и соавт. [16] в отношении артрореза.

Боль в послеоперационном периоде в обеих группах оказалась сопоставимой: 2,66±1,49 см после транспозиции ECU + ECRL и 3,0±1,6 см после артрореза (p<0,05). Уменьшение болевого синдрома мы связываем в первую очередь с выполнением полноценной синовэктомии лучезапястного сустава во время операции.

Значительное преимущество X-образной пластики по сравнению с артрорезом заключается в сохранении объема движений в лучезапястном суставе. Средний объем сгибания после X-образной пластики составил 117,8±11,46 градусов,

разгибания —  $8,1 \pm 5,8$  градусов, тогда как сгибание/разгибание после артрореза в лучезапястном суставе отсутствуют.

Также существенным недостатком артрореза является относительно высокий процент осложнений, ведущим из которых является несостоятельность артрореза [17]. По данным метаанализов, частота этого осложнения достигает от 14 до 29% [18, 19]. Наиболее важными факторами, влияющими на несостоятельность артрореза, авторы считают площадь контактируемых поверхностей оперируемого сустава, качество костной ткани (МПКТ), стабильность фиксации.

У значительной части пациентов с РА имеется снижение МПКТ в виде остопения или остеопороза, а также нередко встречается дефицит костной ткани вследствие эрозивных процессов в области сустава, что увеличивает риск возникновения осложнений после выполнения артрореза и делает мягкотканые операции более предпочтительными ввиду отсутствия описанных выше рисков.

Ни у одного из пациентов, которым была выполнена транспозиция сухожилий, не наблюдалось осложнений в послеоперационном периоде. В то же время при поздних стадиях поражения запястья (IV–V стадии по Larsen) X-образная пластика дает худшие функциональные результаты, чем при II–III стадиях по Larsen, и худшие же результаты по

сравнению с артрорезом, что делает артрорез методом выбора при поздних стадиях поражения запястья.

В настоящее время в литературе недостаточно данных о X-образной пластике сухожилий, что не позволяет соотнести наш опыт лечения ревматоидной кисти с мировым опытом.

**Заключение.** Таким образом, X-образная пластика сухожилий разгибателей для стабилизации суставов запястья может рассматриваться как перспективная методика, позволяющая уменьшить боль, улучшить функциональный статус и качество жизни пациентов. Однако, несмотря на все преимущества мягкотканых методик по сравнению с полным артрорезом запястья, они демонстрируют хорошие результаты только у пациентов с ранними стадиями поражения запястья (II и III стадии по Larsen). В случаях более тяжелых изменений суставов кисти (IV и V стадии), по-видимому, следует выбирать полный артрорез лучезапястного сустава.

Для своевременного выявления пациентов с деформациями кисти и последующего выполнения хирургического вмешательства очень важна совместная работа хирургов и ревматологов. Также необходимо дальнейшее изучение долгосрочных результатов, предикторов неудовлетворительных исходов и возможных ограничений при проведении транспозиции сухожилий у пациентов с РА.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68–86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(1):68–86. (In Russ.)].
- Олюнин ЮА, Смирнов АВ. Ревматоидная кисть (часть I). Современная ревматология. 2009;3(4):16–21. [Olyunin YA, Smirnov AV. The rheumatoid hand (Part I). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(4):16–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-568
- Павлов ВП, Макаров СА, Макаров МА и др. Высокотехнологичные хирургические методы в комплексном восстановительном лечении суставной патологии верхних и нижних конечностей у больных с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2012;6(2):103–108. [Pavlov VP, Makarov SA, Makarov MA, et al. High-technology surgical methods in the comprehensive medical rehabilitation of patients with rheumatic diseases and joint pathology of the upper and lower extremities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(2):103–108. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-736
- Насонов ЕЛ, Лила АМ, Дубинина ТВ и др. Достижения ревматологии в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):5–20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, et al. Advances in rheumatology at the beginning of the 21<sup>st</sup> century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(1):5–20. (In Russ.)].
- Alnot JY, Fauroux L. Synovectomy in the realignment-stabilization of the rheumatoid wrist. Apropos of a series of 104 cases with average follow-up of 5 years. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1992 Mar;59(3):196–206.
- Blazar PE, Gancarczyk SM, Simmons BP. Rheumatoid Hand and Wrist Surgery: Soft Tissue Principles and Management of Digital Pathology. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Nov 1;27(21):785–793. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00608.
- Anderson RJ. Controversy in the surgical treatment of the rheumatoid hand. *Hand Clin*. 2011 Feb;27(1):21–5. doi: 10.1016/j.hcl.2010.10.007.
- Demoruelle MK, Deane KD. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Oct;14(5):472–80. doi: 10.1007/s11926-012-0275-1.
- Seki E, Ishikawa H, Murasawa A, et al. Dislocation of the extensor carpi ulnaris tendon in rheumatoid wrists using three-dimensional computed tomographic imaging. *Clin Rheumatol*. 2013 Nov;32(11):1627–32. doi: 10.1007/s10067-013-2331-2. Epub 2013 Jul 16.
- Tsai TM, Shimizu H, Adkins P. A modified extensor carpi ulnaris tenodesis with the Darrach procedure. *J Hand Surg Am*. 1993 Jul;18(4):697–702. doi: 10.1016/0363-5023(93)90321-S.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81. doi: 10.1002/art.27584.
- Belt EA, Kaarela K, Kauppi MJ, et al. Assessment of mutilans-like hand deformities in chronic inflammatory joint diseases. A radiographic study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 1999 Apr;58(4):250–2. doi: 10.1136/ard.58.4.250.
- Angst F, Schwyzer HK, Aeschlimann A, et al. Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S174–88. doi: 10.1002/acr.20630.
- Wen Z, Chai Y. Effectiveness of resistance exercises in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 2;100(13):e25019. doi: 10.1097/MD.00000000000025019.
- Balestroni G, Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2012 Sep;78(3):155–9. doi: 10.4081/monaldi.2012.121.
- Smith MB, Stirling PHC, McEachan JE. Long-term functional outcomes after total wrist arthrodesis. *Hand Surg Rehabil*. 2022

Oct;41(5):595-598. doi: 10.1016/j.hansur.2022.07.003. Epub 2022 Jul 16.

17. LoGiudice A, Awan H. Wrist Arthritis and Arthrodesis: Preserving Function, Minimizing Problems. *Hand Clin.* 2023 Aug;39(3):353-365. doi: 10.1016/j.hcl.2023.04.001.

18. Wysocki RW, Cohen MS. Complications of limited and total wrist arthrodesis. *Hand Clin.* 2010 May;26(2):221-8. doi: 10.1016/j.hcl.2009.11.003.

19. Althoff AD, Reeves RA, Traven SA, et al. Risk Factors for Infection Following Total

Wrist Arthroplasty and Arthrodesis: An Analysis of 6641 Patients. *Hand (N Y).* 2021 Sep;16(5):657-663. doi: 10.1177/1558944719890036. Epub 2019 Dec 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.05.2024/06.09.2024/10.09.2024

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы №12304180014-0.

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 the basic research topic № 12304180014-0.

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.

Розов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6439-1045>

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

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

# Сочетание субтотального пневмофиброза и постковидных легочных осложнений в рамках прогрессирования системной склеродермии (клиническое наблюдение)

**Мнихович М.В.<sup>1,2</sup>, Солдатова А.А.<sup>2</sup>, Ширипенко И.А.<sup>1,2</sup>, Сидорова О.А.<sup>2</sup>, Лозина М.В.<sup>1,2</sup>, Снегур С.В.<sup>3</sup>, Павлова Ю.Г.<sup>3</sup>, Бакланов П.П.<sup>3</sup>, Каминер Д.Д.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», Рязань

<sup>1</sup>Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3; <sup>2</sup>Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>3</sup>Россия, 390039, Рязань, ул. Интернациональная, 3А

Представлен клинический случай развития субтотального пневмофиброза в рамках прогрессирования системной склеродермии у пациентки, ранее перенесшей COVID-19. Изучение возможной связи между этими нозологиями важно как для понимания актуального терапевтического алгоритма, так и для дальнейших этиопатогенетических исследований природы ревматических заболеваний.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; пневмофиброз; COVID-19; патологическая анатомия.

**Контакты:** Антонина Алексеевна Солдатова; [soldatova.am@mail.ru](mailto:soldatova.am@mail.ru)

**Для ссылки:** Мнихович МВ, Солдатова АА, Ширипенко ИА, Сидорова ОА, Лозина МВ, Снегур СВ, Павлова ЮГ, Бакланов ПП, Каминер ДД. Сочетание субтотального пневмофиброза и постковидных легочных осложнений в рамках прогрессирования системной склеродермии (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2024;18(6):85–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-85-89

## Combination of subtotal pneumofibrosis and post-COVID pulmonary complications in the context of the progression of systemic sclerosis (clinical observation)

**Mnikhovich M.V.<sup>1,2</sup>, Soldatova A.A.<sup>2</sup>, Shiripenko I.A.<sup>1,2</sup>, Sidorova O.A.<sup>2</sup>, Lozina M.V.<sup>1,2</sup>, Snegur S.V.<sup>3</sup>, Pavlova Yu.G.<sup>3</sup>, Baklanov P.P.<sup>3</sup>, Kaminer D.D.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan

<sup>1</sup>3, Tsyurupy Street, Moscow 117418, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova Street, Moscow 117513, Russia;

<sup>3</sup>3A, Internatsionalnaya Street, Ryazan 390039, Russia

We present a clinical case of the development of subtotal pneumofibrosis associated with the progression of systemic sclerosis in a patient previously infected with COVID-19. Investigating the possible relationship between these conditions is important both for understanding the current therapeutic algorithm and for further aetiopathogenetic studies on the nature of rheumatic diseases.

**Keywords:** systemic scleroderma; pneumofibrosis; COVID-19; pathological anatomy.

**Contact:** Antonina Alekseevna Soldatova; [soldatova.am@mail.ru](mailto:soldatova.am@mail.ru)

**For reference:** Mnikhovich MV, Soldatova AA, Shiripenko IA, Sidorova OA, Lozina MV, Snegur SV, Pavlova YuG, Baklanov PP, Kaminer DD. Combination of subtotal pneumofibrosis and post-COVID pulmonary complications in the context of the progression of systemic sclerosis (clinical observation). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):85–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-85-89

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное поражение соединительной ткани, сочетающее в себе воспалительные изменения стромального компонента органов, прогрессирующий фиброз различной локализации и генерализованную васкулопатию. Распространенность ССД колеблется от 3,7 до 20 случаев на 1 млн человек в год [1]. При этом частота ее прогрессирования и частота развития осложнений

у пациентов с достоверно диагностированной ССД позволяют говорить о данном заболевании как об одном из наиболее опасных в ревматологической практике [2, 3].

Поражение легких при ССД является наиболее характерной висцеральной локализацией склеродермического процесса. По данным ряда авторов, патологические изменения в легочной ткани различной степени выявляются у каждого

пациента, при этом существенное формирование пневмофиброза регистрируется более чем у 30% из них [4].

Точное понимание этиологии ССД в настоящее время отсутствует. Высказываются предположения о воздействии факторов внешней среды, генетической предрасположенности, иных триггерах, включая вирусные инфекции. Влияние вирусов на состояние иммунной системы человека неоспоримо, при этом лишь в последнее время научное сообщество обратилось к изучению возможной взаимосвязи вирусной инвазии с возникновением, а также прогрессированием ревматических заболеваний, чему в том числе способствовала прошедшая пандемия COVID-19.

В части опубликованных клинических отчетов о ведении пациентов с сочетанием обусловленных ССД и COVID-19 легочных осложнений отмечается отсутствие достоверной связи между наличием у пациента подтвержденного интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), ассоциированного с ССД, и более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Однако роль SARS-CoV-2 как фактора, способствующего прогрессированию пневмофиброза, достоверно доказана [5–7]. Основой формирования патологического очага при каждой из рассматриваемых нозологий является типовой процесс воспаления, который, с одной стороны, представлен острым вирусным поражением, а с другой — хронически текущей аутоактивацией иммунитета. На ранних этапах патологический процесс реализуется посредством воздействия на единую мишень — сосудистый эндотелий, что позволяет условно объединить оба патологических состояния в рамках понятия об эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее развитие каждого из патофизиологических механизмов различно, что наглядно демонстрируется фиброзным характером ангиопатии при ССД и микротромботическим при COVID-19. Однако выявленные в патогенезе точки соприкосновения могут стать ключом к пониманию возможной природы системных заболеваний соединительной ткани, что позволит сформировать эффективные алгоритмы лечения пациентов.

Представляем результаты клинического и патологоанатомического исследований пациентки с прижизненно диагностированной ССД и конкурирующим мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с COVID-19, умершей от дыхательной недостаточности, развившейся вследствие субтотального пневмофиброза. Проведены анализ имеющейся медицинской документации, макроскопическая оценка материала, а также световая микроскопия с рутинными и специальными методами окраски микропрепаратов.

#### **Клиническое наблюдение**

**Пациентка А., 57 лет, поступила в лечебно-профилактическое учреждение Москвы в марте 2022 г. с жалобами на ощущение нехватки воздуха, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение температуры тела до 38,5 °С. В 2017 г. больной был установлен диагноз ССД, фиброз легких 50% по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК). Пациентка дважды перенесла пневмонию, ассоциированную с COVID-19 (в 2021 г. — поражение легких по данным компьютерной томографии — КТ — 50%, в 2022 г. — 75%), после чего ощущение нехватки воздуха значительно усилилось. Наблюдалась амбулаторно в поликлинике по месту жительства. В связи с резким ухудшением состояния, повышением температуры тела была доставлена в стационар для обследования, экспресс-тест на антитела к SARS-CoV-2**

**отрицательный. Было принято решение о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего обследования и лечения.**

**В клиническом анализе крови при поступлении: Нв — 149 г/л, эр. —  $4,947 \cdot 10^{12}/л$ , тр. —  $395,0 \cdot 10^9/л$ , л. —  $15,5 \cdot 10^9/л$  (н. — 87,7%, лимф. — 10,3%).**

**Биохимический анализ крови: альбумин — 35,3 г/л, глюкоза — 11,7 ммоль/л, общий билирубин — 14,0 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 10,0 ед/л, аспартатаминотрансфераза — 15,0 ед/л, мочевины — 6,6 ммоль/л, креатинин — 87 мкмоль/л, СРБ — 89,6 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 222 ед/л, D-димер — 926 нг/мл.**

**При повторной полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2 и вирус гриппа не обнаружены. Посев мокроты на флору и чувствительность к основному спектру антибиотиков также не выявил роста патогенной флоры.**

**При проведении МСКТ ОГК с внутривенным болюсным контрастированием отмечались выраженные типичные проявления двусторонней полусегментарной вирусной пневмонии в стадии реконвалесценции, фиброзные изменения легочной ткани.**

**Была назначена терапия в соответствии с рекомендациями по лечению отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции с учетом данных о имеющемся прогрессирующем интерстициальном фиброзе легких в рамках ССД. Проводились адекватная респираторная поддержка, контроль гемодинамики, противовоспалительная терапия, профилактика тромбэмболических осложнений, контроль и коррекция гликемии.**

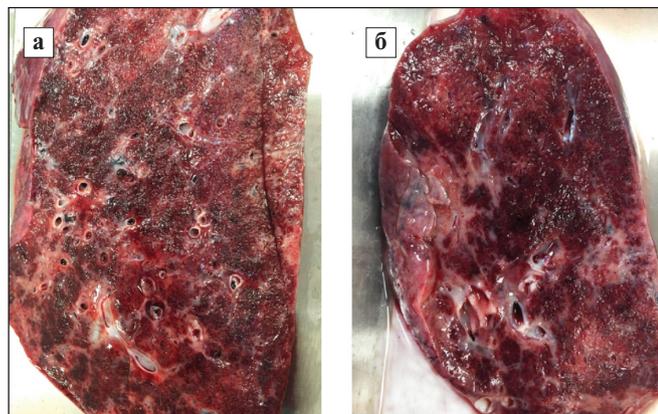
**Динамика в общем анализе крови: Нв — 125,0 г/л, эр. —  $4,17 \cdot 10^{12}/л$ , тр. —  $513,0 \cdot 10^9/л$ , л. —  $24,7 \cdot 10^9/л$  (н. — 87,2%, лимф. — 4,8%). Динамика в биохимическом анализе крови характеризовалась относительным снижением уровня альбумина (до 27 г/л), общего билирубина (до 7,6 мкмоль/л), глюкозы (до 9,9 ммоль/л) и резким уменьшением уровня СРБ (с 89,6 до 15,0 мг/л) на фоне значительного повышения концентрации мочевины (до 36,2 ммоль/л) и креатинина (до 349,0 мкмоль/л).**

**Выявлено значительное повышение содержания общего IgE (223,0 ед/л), интерлейкина (ИЛ) 6 (544,3 пг/мл), ИЛ8 (332,0 пг/мл). Отмечалась резко положительная проба на наличие антител к Scl-70 при отрицательных результатах определения других антител.**

**При повторной МСКТ ОГК определялись обширные участки периферического и периферического фиброза легочной ткани, признаки легочной гипертензии, выраженная отрицательная динамика. Поражение паренхимы легких — 90,0%, степень тяжести поражения — КТ 4.**

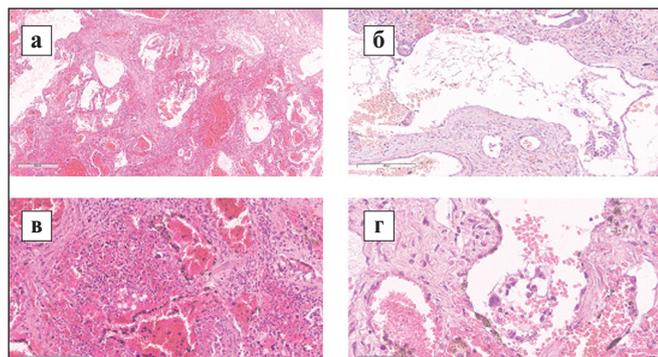
**Для исследования функции сердца была проведена эхокардиография с доплеровским анализом. Заключение: увеличение объемных характеристик правых камер сердца. Выраженная недостаточность трикуспидального клапана. Значительно выраженная легочная артериальная гипертензия.**

**Было продолжено лечение, однако состояние пациентки ухудшалось. Вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности была выполнена интубация трахеи, пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких, установлен центральный венозный катетер. На основании имевшихся клинических симптомов, а также результатов инструментального исследования (поражение паренхимы легких 90,0%, степень тяжести КТ 4) был диагностирован прогрессирующий системный склероз с субтотальным пневмофиброзом, в последующем осложненный полиорганной недостаточностью, что привело к смерти пациентки.**



**Рис. 1.** Макроскопический вид легкого: а, б – диффузный двусторонний пневмофиброз. Визуализируются участки некроза бурого цвета, множественные очаговые кровоизлияния. Просвет бронхов зияет, легочная ткань плотная, безвоздушная

**Fig. 1.** Macroscopic view of the lung: а, б – diffuse bilateral pneumofibrosis. Areas of brown necrosis and multiple hemorrhages are visible. The lumen of the bronchi is gaping, lung tissue is dense and airless

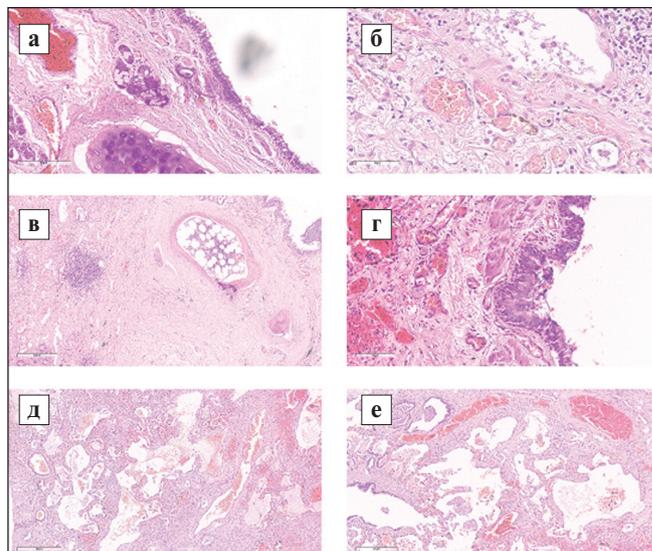


**Рис. 3.** Микроскопическая картина поражения легких при сочетании ССД и COVID-19; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ : а – стаз в венулярном русле. На фоне сосудистых изменений – ярко выраженный диффузный пневмофиброз, лимфоцитарная инфильтрация; б – десквамированный эпителий, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги в просвете альвеол. На стенках альвеол визуализируются «гиалиновые мембраны», выстилающие их контуры; в – периваскулярное отложение сидерофагов; з – деформированные многоядерные клетки в просвете альвеол, патогномичные для ковидного поражения легких. В окружении – лейкоциты, гиалиновые мембраны, сидерофаги

**Fig. 3.** Microscopic features of lung lesions in combination of SSc and COVID-19; H&E staining, magnification  $\times 200$ : а – Venular stasis, against the background of vascular changes – intense diffuse pneumofibrosis, lymphocytic infiltration; б – Desquamated epithelium, neutrophils, alveolar macrophages in the alveolar lumen.

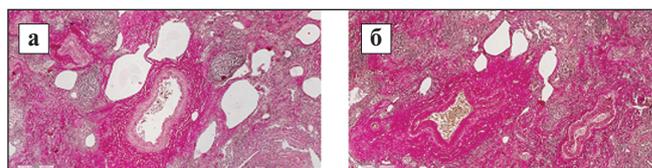
Hyaline membranes are visible on the walls of the alveoli lining their contours; в – Perivascular deposition of siderophages; з – Deformed multinucleated cells in the lumen of the alveoli are pathognomonic for Covid lung disease. In the surrounding areas – leukocytes, hyaline membranes, siderophages

При аутопсии слизистая оболочка трахеи и бронхов серо-красная, гладкая, с мелкоточечными кровоизлияниями, гиперемирована, в просвете – небольшое количество слизи с примесью крови. Легкие диффузно уплотнены с множественными кровоизлияниями. Отмечается значительное увеличение массы



**Рис. 2.** Микроскопическая картина поражения легких при ССД; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ : а, б – участки легочной ткани с выраженным фиброзом, диффузной лейкоцитарной инфильтрацией. Часть респираторного эпителия десквамирована, отмечается стаз в венулярном русле; в – лейкоцитарная инфильтрация затрагивает сосудистую стенку, определяется в толще эпителия слизистой оболочки бронха, в строме органа представлена диффузными участками и очаговыми скоплениями; з – базальноклеточная гиперплазия слизистой оболочки бронхов; д, е – неравномерное расширение альвеол, участки ателектазов, дислектазов. Часть межальвеолярных перегородок разорвана, эмфизематозное расширение прилежащих отделов

**Fig. 2.** Microscopic features of lung lesions in SSc; H&E staining, magnification  $\times 200$ : а, б – Lung tissue with severe fibrosis, diffuse leukocyte infiltration. Part of the respiratory epithelium is desquamated, venular stasis is visible; в – Leukocyte infiltration affects the vascular wall, it is noted in the epithelium of the bronchial mucosa, in the stroma of the organ it is represented by diffuse areas and focal accumulations; з – Basal cell hyperplasia of the bronchial mucosa; д, е – Uneven expansion of the alveoli, areas of atelectasis and dyslectasis. Part of the interalveolar septa is ruptured with emphysematous expansion of the adjacent compartments



**Рис. 4.** Интерстициальный фиброз легких; окраска по Ван-Гизону,  $\times 200$ : а–б – отчетливо видны периваскулярное и периальвеолярное разрастание соединительной ткани, в отдельных фокусах – участки ателектазов и дислектазов

**Fig. 4.** Interstitial pulmonary fibrosis; Van Gieson's stain, magnification  $\times 200$ : а, б – Perivascular and perialveolar proliferation of connective tissue is clearly visible, in some foci – areas of atelectasis and dyslectasis

органов. Паренхима плотная, маловоздушная, полнокровная. Ткань легких на разрезе темно-красного цвета, с поверхности разрезов в значительном количестве стекает кровянистая жидкость. Просветы бронхов зияют, наблюдаются участки перибронхиального и перивазального склероза (рис. 1, а, б).

Паратрахеальные, прикорневые лимфатические узлы серо-черные, эластичные.

При гистологическом исследовании легких выявлен гиперплазированный эпителий слизистой оболочки бронхов, в стенке видна очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Вокруг бронхов — значительное разрастание соединительной ткани. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет выраженного фиброза и инфильтрации лимфоцитами, часть межальвеолярных перегородок разорвана, с эмфизематозным расширением прилежащих альвеол (рис. 2, а — е).

В просвете альвеол — отечная жидкость, десквамированный эпителий, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, деформированные многоядерные клетки как следствие цитопатического эффекта вируса. На стенках альвеол визуализируются «глиалиновые мембраны», в строме органа — сидерофаги. На фоне указанных изменений отмечается наличие микротромбов в веноулярном русле, что в совокупности составляет типичную картину ковидного поражения легких (рис. 3, а — г). Определяется также диффузный фиброз (рис. 4, а, б).

**Обсуждение.** Согласно данным литературы, связь между наличием у пациента подтвержденного ИЗЛ, ассоциированного с ССД, и более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 в настоящее время остается спорной ввиду малочисленности статистических данных [8–9]. Теоретически предполагаемый связанный риск можно объяснить наличием извращенного иммунного ответа как фактора, способствующего, с одной стороны, формированию благоприятной среды для инвазии вируса SARS-CoV-2, а с другой — дезинтеграции и невозможности адекватной реакции организма на прогрессирование каждого из вариантов воспаления (сочетание острого и хронического воспалительного процесса, имеющего опосредованно связанные через эндотелиальную дисфункцию патогенетические звенья). Однако наличие COVID-19 у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, несомненно, влияет на их прогноз. Это выражается и в неуклонном прогрессировании интерстициального пневмофиброза, в том числе на фоне начатого патогенетического лечения. В связи с этим рассмотренный нами клинический случай прогрессирования ИЗЛ, ассоциированного с ССД, после перенесенного COVID-19 представляет особый интерес.

При анализе своеобразия течения, исходов и влияния COVID-19 у пациентов с ССД необходимо помнить, что данное аутоиммунное заболевание затрагивает не только дыхательную систему [8]. Характерно также параллельное

тяжелое полиорганное поражение, обусловленное высокой интенсивностью иммуновоспалительного процесса. Это ярко отражается в клинических проявлениях и биохимической диагностике, объясняя в биохимическом профиле крови повышение уровня ЛДГ, креатинина и мочевины как предикторов развивающейся полиорганной недостаточности. В свою очередь, резкое падение уровня СРБ, по-видимому, вызвано как непосредственным истощением иммунного резерва организма, так и параллельным иммуносупрессивным лечением в рамках патогенетической терапии ССД.

Особое внимание следует уделить оценке результатов аутопсии и микроскопического исследования. При патологоанатомическом исследовании была подтверждена обширность поражения легких, выявленная при МСКТ. Наличие тракционных бронхоэктазов указывает на высокую степень прогрессирования заболевания и, в совокупности с развившимся двусторонним симметричным процессом преимущественно в базальных и субплевральных отделах легких, составляет типичную картину склеродермического поражения. Важно отметить, что полнокровие органа как проявление генерализованной васкулопатии является также частью постковидных изменений, наличие которых подтверждается гистологическим исследованием. Для перенесенного пациенткой COVID-19 характерны наличие слущенного эпителия в просвете альвеол, микротромбы в веноулярном русле. Лишь в части случаев типичная лимфоцитарная инфильтрация стромы, исходя из общего патоморфологического анализа, является остаточным признаком извращенной активации и дисрегуляции иммунной системы.

Несомненное значение для прогрессирования процесса имела также сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, метаболические расстройства, которые в совокупности с обширным инфекционным поражением легочной ткани на фоне вирусного поражения способствовали прогрессирующему ухудшению состояния пациентки, в конечном счете приведшему к нарушению функции систем организма и смерти, несмотря на патогенетическое лечение и адекватную респираторную поддержку.

**Заключение.** Таким образом, клинический случай прогрессирования ИЗЛ, ассоциированного с ССД, после перенесенного COVID-19 представляет особый интерес. Изучение возможной связи между этими нозологиями важно как для понимания актуального терапевтического алгоритма, так и для дальнейших этиопатогенетических исследований природы ревматических заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чинова АА, Зацепина МН, Пономарева ЛА и др. Интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией, у пациента с длительным стажем работы мраморщиком. Современная ревматология. 2022;16(4):63–68. [Chinova AA, Zatsepina MN, Ponomareva LA, et al. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a patient with long-term employment as a marble worker. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):63–68. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-63-68.
2. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019 Jan 18;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7.
3. Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА, и др. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии). Современная ревматология. 2021;15(1S):1–62. [Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(Suppl. 1):1–62. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62.
4. Войцеховский ВВ, Гоборов НД, Погребная МВ, и др. Поражение легких при системной склеродермии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018;(70):83–92. [Voytsekhovskiy VV, Goborov ND, Pogreb-naya MV, et al. Lung damage in systemic scleroderma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhan-niya*. 2018;(70):83–92. (In Russ.).]

5. Swarnakar R, Garje Y, Markandeywar N, Mehta S. Exploring the common pathophysiological links between IPF, SSc-ILD and post-COVID fibrosis. *Lung India*. 2022 May-Jun;39(3):279-285. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_89\_22.
6. Denton CP, Campochiaro C, Bruni C, et al. COVID-19 and systemic sclerosis: Rising to the challenge of a pandemic. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Feb;6(1):58-65. doi:10.1177/2397198320963393
7. Aram K, Patil A, Goldust M, et al. COVID-19 and exacerbation of dermatological diseases: A review of the available literature. *Dermatol Ther*. 2021 Nov;34(6):e15113. doi:10.1111/dth.15113
8. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, et al. COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7.
9. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Steering Committee. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020 May;2(5):e250-e253. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.10.2023/18.05.2024/01.11.2024

#### 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.

Мнихович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>  
Солдатова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7941-1210>  
Ширипенко И.А. <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>  
Сидорова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>  
Лозина М.В. <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>  
Снегур С.В. <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>  
Павлова Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>  
Бакланов П.П. <https://orcid.org/0009-0004-3595-8654>  
Каминер Д.Д. <https://orcid.org/0000-0002-7203-0212>

# Роль нейтрофилов при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Воркель Е.Н.<sup>1,2</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит (ААВ) является потенциально опасным аутоиммунным заболеванием и характеризуется некротизирующим воспалением мелких кровеносных сосудов. В патогенезе ААВ как врожденный, так и адаптивный иммунитет тесно связан с функцией нейтрофилов. Изучение патогенетических механизмов активации нейтрофилов при ААВ может послужить предпосылкой для разработки более точных и современных методов лабораторной диагностики, а также новых подходов к лечению, направленных на нейтрофилы. В обзоре представлен анализ исследований, в которых рассматриваются вопросы активации нейтрофилов при ААВ.

**Ключевые слова:** ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит; нейтрофилы; NETоз; нейтрофильные внеклеточные ловушки.

**Контакты:** Евгения Николаевна Воркель; [evgenya.harlamova@yandex.ru](mailto:evgenya.harlamova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Воркель ЕН, Решетняк ТМ, Лиля АМ. Роль нейтрофилов при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Современная ревматология. 2024;18(6):90–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-90-97

## *The role of neutrophils in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies* *Vorkel E.N.<sup>1</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (AAV) is a potentially dangerous autoimmune disease characterized by necrotizing inflammation of small blood vessels. In the pathogenesis of AAV, both innate and adaptive immunity are closely linked to neutrophil function. The study of the pathogenetic mechanisms of neutrophil activation in AAV may serve as a prerequisite for the development of more accurate and modern methods of laboratory diagnostics as well as new treatment approaches targeting neutrophils. The review presents an analysis of studies addressing the issue of neutrophil activation in AAV.

**Keywords:** vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies; neutrophils; NETosis; neutrophil extracellular traps.

**Contact:** Evgeniya Nikolaevna Vorkel; [evgenya.harlamova@yandex.ru](mailto:evgenya.harlamova@yandex.ru)

**For reference:** Vorkel EN, Reshetnyak TM, Lila AM. The role of neutrophils in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):90–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-90-97

Ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулит (ААВ) характеризуется некротизирующим воспалением мелких сосудов и сопровождается выработкой аутоантител к компонентам цитоплазмы нейтрофилов (НФ), в частности к протеиназе 3 (ПРЗ) или миелопероксидазе (МПО) [1–3]. В число ААВ входят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. ААВ обусловлен сложными иммуноопосредованными нарушениями, при которых повреждение тканей является результатом взаимодействия инициирующего воспалительного процесса и хронического аутоиммунного ответа. В патогенезе ААВ как врожденный, так и адаптивный иммунитет тесно связан с функцией НФ. Потеря

толерантности к одному из двух белков нейтрофильных гранул (ПРЗ или МПО) приводит к выработке АНЦА [4]. Дальнейшая АНЦА-опосредованная активация НФ вызывает повреждение органов и тканей. Наиболее часто и серьезно поражаются почки и легкие с развитием широкого спектра патологических изменений, включая быстро прогрессирующий гломерулонефрит и диффузное альвеолярное кровоотечение [5].

Оценка активности, а также прогнозирование рецидивов и осложнений у пациентов с ААВ остаются сложной задачей. Стандартная терапия глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами продемонстрировала впечатляющие результаты при ААВ. Однако не решены такие важные проблемы, как уменьшение частоты рецидивов и развития сопутствующих

заболеваний, уменьшение токсичности иммуносупрессантов, обеспечение стероидсберегающего эффекта и улучшение долгосрочного прогноза.

В настоящем обзоре анализируются наиболее значимые работы, посвященные активации НФ при ААВ. Более глубокое изучение патофизиологии этих заболеваний позволит идентифицировать новые биомаркеры для диагностики, оценки активности и выявления повреждения органов при ААВ, а также станет ключом к созданию перспективных подходов к лечению ААВ и оптимизации прогноза у таких пациентов.

### НФ

НФ – это самые распространенные белые кровяные клетки миелоидного происхождения, составляющие большинство циркулирующих лейкоцитов (50–70%), их особенностью является гетерогенность и пластичность [6]. НФ образуются в костном мозге в процессе гранулопоэза и затем попадают в кровотоки, где циркулируют 1–8 ч (при воспалении они могут находиться в крови более 5 дней). Присутствующие в кровотоке НФ могут быть условно разделены на две группы: свободно циркулирующие и маргинальные (занимающие краевое положение в сосудах, в непосредственном контакте с эндотелиальными клетками). По мере старения на НФ увеличивается экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 (С-Х-С chemokine receptor 4), что способствует проникновению клеток в периферические ткани (преимущественно в селезенку, легкие и печень), там они находятся в течение нескольких дней [7, 8]. Стареющие НФ подвергаются фагоцитозу макрофагами. У здоровых людей число НФ в крови составляет  $2-7 \cdot 10^9$ /л. Организм обеспечивает постоянство этого показателя. Однако во время инфекции выработка НФ может увеличиваться в 10 раз.

НФ являются частью врожденной иммунной системы и первыми реагируют на инфекцию [6]. При воспалении происходит быстрое высвобождение НФ из костного мозга в кровь. Если воспаление продолжается, из костного мозга высвобождаются более незрелые НФ, что называется «сдвигом влево». Эти незрелые клетки чаще всего представляют собой палочкоядерные НФ, однако при сильном воспалительном стимуле могут наблюдаться и более молодые формы, такие как метамелоциты, миелоциты и даже более ранние формы. Миграция НФ из сосудистого русла в очаг инфекции происходит под действием цитокинов и хемотаксических факторов. Этот процесс обычно включает перекачивание, активацию и адгезию к эндотелиальным клеткам [6]. Он является результатом взаимодействия между различными рецепторами, экспрессируемыми на НФ, и лигандами, экспрессируемыми на эндотелии сосудов.

Защита организма активированными НФ от патогенов происходит посредством нескольких механизмов [9]. НФ в качестве «профессиональных» фагоцитов уничтожают патогены путем фагоцитоза. После дегрануляции НФ выделяются бактерицидные белки, содержащиеся в трех типах гранул (см. таблицу) [10, 11]. Активация никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы (НАДФ-оксидазы) приводит к массовой генерации активных форм кислорода (АФК), которые помогают уничтожать патогены как внутри, так

и вне клеток. Кроме того, НФ вырабатывают воспалительные цитокины и хемокины, которые привлекают и активируют другие типы иммунных клеток. Наконец, существует еще один антимикробный механизм, который заключается в высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек – NETs (neutrophil extracellular traps) [9, 11].

### NETs и NETоз

В 2004 г. V. Brinkmann и соавт. [12] обнаружили, что активированные НФ могут высвобождать хроматин и гранулярные белки, которые вместе образуют внеклеточные волокна, связывающие грамположительные и грамотрицательные бактерии, – NETs. Они представляют собой сетчатые структуры, состоящие из внеклеточных волокон ДНК, цитруллинированных гистонов и гранулярных белков, таких как МПО, ПРЗ, нейтрофильная эластаза (НЭ), катепсин G (CG), кальпротектин (КЛП) и др. [13, 14]. Поскольку образование NETs сопровождается гибелью клеток, этот процесс получил название «NETоз». В NETозе выделяют две принципиально различающиеся формы: суицидальную (классическую) и витальную (прижизненную) [14]. В случае суицидального NETоза НФ погибает, что делает термин «NETоз» более подходящим для описания этого явления. При витальном NETозе жизнеспособность и эффекторные функции НФ сохраняются, поэтому предпочтительнее использовать термин «формирование NETs». Деградация NETs происходит в процессе фагоцитоза их макрофагами, они также разрушаются ДНКазой I, которая расщепляет хроматин [15].

Стимулами, индуцирующими образование NETs, являются патогены (бактерии, вирусы, грибы и простейшие), а также липополисахариды (ЛПС) бактериальной клеточной стенки. Кроме того, активировать NETоз могут «стерильные» стимулы: антитела и иммунные комплексы, цитокины: интерлейкин (ИЛ) 8, ИЛ17, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), а также хемокины, кристаллы мочевой кислоты и пирофосфата кальция [14]. В экспериментах *in vitro* для индукции NETоза часто используют форболовые эфиры (в частности, форболмирилат-ацетат, ФМА), кальциевые (иономицин, A23187) и калиевые (нигерицин) ионофоры [14].

В течение многих лет НФ считались короткоживущей гомогенной группой клеток, специализирующихся на борьбе с патогеном. Но исследования последних лет показали, что НФ, благодаря своим фенотипическим особенностям, вовлечены в неинфекционное, «стерильное» воспаление [11, 16]. Неконтролируемая активация НФ, избыточное формирование и/или замедленная элиминация NETs ассоциируются с дисрегуляцией врожденного и приобретенного иммунного ответа [17]. НФ могут напрямую презентировать антигены CD4+ Т-клеткам, участвовать в коммуникации между естественными киллерами, дендритными клетками, моноцитами,

Типы нейтрофильных гранул [10, 11]  
Types of neutrophil granules [10, 11]

Тип гранул	Белок
Азурофильные, первичные	МПО, бактерицидный/повышающий проницаемость белок, дефензины, НЭ, ПРЗ и CG
Специфические, вторичные	Щелочная фосфатаза, лизоцим, НАДФ-оксидаза, коллагеназа, лактоферрин, гистаминаза, кателицидин
Третичные	Катепсин, желатиназа и коллагеназа

макрофагами, Т-хелперами (Th17), Т-регуляторными клетками, а также в синтезе интерферона типа I, ИЛ10, ИЛ8 и ФНО $\alpha$  [11, 18]. Кроме того, НФ стимулируют дифференцировку В-клеток и выработку аутоантител посредством фактора, активирующего В-клетки (B cell-activating factor, BAFF), также известного как стимулятор В-лимфоцитов (B lymphocyte stimulator, BLyS) [19]. Это подчеркивает важную роль НФ и NETs в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, включая ААВ [11, 20].

### Роль НФ в патогенезе ААВ

ААВ представляет собой модель болезни НФ. Последние играют ключевую роль в патогенезе ААВ, поскольку являются как мишенью для АНЦА, так и эффекторными клетками, ответственными за повреждение эндотелия [4, 11, 20–27]. Основными антигенами-мишенями для АНЦА являются гранулярные белки азурофильных гранул НФ – PR3 или МПО. ААВ развивается в результате потери иммунологической толерантности Т- и В-клеток к этим нейтрофильным белкам [4].

На рисунке<sup>1</sup> показана схема патогенеза ААВ. Дендритные клетки презентуют антигены, полученные от патогенов, например вирусов, наивным Т-клеткам. Взаимодействие с трансформирующим фактором роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ) и ИЛ6 приводит к дифференцировке этих Т-клеток в Th17, которые вырабатывают ИЛ17а. Впоследствии ИЛ17а стимулирует выработку макрофагами ФНО $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$ , которые действуют как основные праймирующие факторы.

Одновременно С5а-компонент комплемента, образующийся при активации альтернативного пути комплемента патогенами, связывается с рецептором С5а на НФ, что также способствует их стимуляции. Далее под действием этих провоспалительных стимулов (ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , С5а) или ЛПС происходит экспрессия аутоантигенов (PR3/МПО) на поверхности НФ [4, 21–26]. Это так называемый прайминг НФ, или предварительная подготовка НФ к активации. Аутоантигены презентуются дендритными клетками CD4+ Т-клеткам, которые через ИЛ21 и BAFF стимулируют В-клетки. BAFF продуцируется активированными НФ, его уровень повышен у пациентов с ААВ [28]. Это позволяет предположить, что взаимодействие между BAFF и его рецепторами на аутореактивных В-клетках и плазмочитах приводит к развитию аутоиммунитета. После истощения В-клеток BAFF может способствовать рецидиву, стимулируя восстановление аутореактивных В-клеток.

Существует два типа взаимодействия между АНЦА и НФ. Один включает связь Fab-фрагмента АНЦА с PR3 или МПО на «праймированных» НФ, что вызывает образование иммунных комплексов. В то же время область фрагмента (Fc) АНЦА связывается с рецептором Fc $\gamma$  на НФ. Таким образом, взаимодействие АНЦА как с аутоантигеном (МПО или PR3), так и с Fc $\gamma$ -рецептором на поверхности цитокин-праймированных и С5а-праймированных НФ способствует чрезмерной активации НФ, что приводит к их дегрануляции с высвобождением воспалительных цитокинов, АФК, литических ферментов. Кроме того, компоненты дегрануляции НФ активируют компоненты комплемента С3 и С5, что снова запускает альтернативный путь активации комплемента [29].

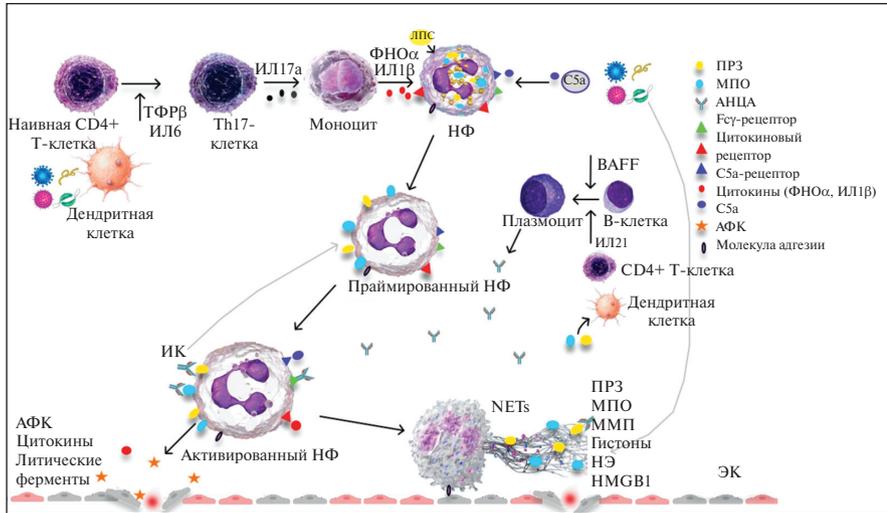
После активации НФ происходит избыточное формирование NETs [4, 21–26]. Процесс NETоза включает высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума НФ, сборку комплекса НАДФ-оксидазы, образование АФК [30]. За этими событиями следует МПО-зависимая миграция НЭ из первичных гранул в ядро, где она расщепляет гистоны, вызывая деконденсацию хроматина [31]. АФК инициируют активацию пептидил-аргининдезаминазы 4 (ПАД4), которая участвует в цитруллировании гистонов и тем самым опосредует деконденсацию хроматина [32]. В конечном счете ядерная и гранулярная мембраны разрушаются под влиянием НЭ и МПО, что приводит к смешиванию деконденсированного хроматина и гранулярных белков в цитоплазме с последующим высвобождением NETs из клетки и лизисом НФ [33].

При ААВ возникает порочный круг продукции АНЦА [4, 21–26]. Иммунные комплексы могут дополнительно увеличивать экспрессию аутоантигенов на поверхности НФ связывания с АНЦА. Избыточное количество NETs также усиливает продукцию АНЦА, так как в их составе идентифицированы аутоантигены (МПО и PR3), которые презентуются дендритными клетками CD4+ Т-клеткам для стимуляции В-лимфоцитов [34]. Образованные аутоантитела связываются с поверхностью НФ, что может дополнительно способствовать их активации. Это усиливает воспалительную реакцию и активацию адаптивной иммунной системы, что свидетельствует о тесной связи между воспалением и аутоиммунитетом.

Активированные НФ локализуются в микрососудистом русле, это опосредовано молекулой адгезии интегрином и воздействием хемокинов. АНЦА усиливают контакт между НФ и эндотелиальными клетками (ЭК) через  $\beta_2$ -интегрины и рецептор 2 СХС-хемокина (CXCR2). Прилипшие НФ вызывают повреждение эндотелия под действием высвобождающихся АФК, литических ферментов, NETs. NETs, индуцированные АНЦА, высвобождают гистоны и матриксную металлопротеиназу (ММП), которые вызывают деструкцию ЭК. МПО способствует выработке хлорноватистой кислоты *in vitro*, стимулируя окислительное повреждение эндотелия. Все эти процессы приводят к некротизирующему воспалению сосудов микроциркуляции, в результате которого высвобождаются провоспалительные цитокины и молекулярные фрагменты, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [35]. DAMPs, такие как белок группы высокой мобильности В1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1), участвуют в образовании АНЦА-индуцированных NETs посредством взаимодействия с Toll-подобными рецепторами (TLR) 2, TLR4 и рецептором конечных продуктов расширенного гликирования (Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE), и этот процесс зависит от НАДФ-оксидазы [36]. HMGB1 может инициировать активацию НФ, увеличивая транслокацию антигенов АНЦА на мембрану НФ, и праймированные НФ могут дополнительно индуцироваться АНЦА, что приводит к дыхательному взрыву и дегрануляции. При блокировании TLR4 и RAGE происходит значительное снижение транслокации АНЦА-антигенов и дегрануляции НФ, вызванной HMGB1 [37].

Появились сведения об участии семафоринов (SEMA) в воспалительном процессе [39]. SEMA – растворимые и свя-

<sup>1</sup>Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net>



Патогенез ААВ. ИК – иммунные комплексы (по [23, 38] в модификации авторов)  
 Pathogenesis of AAV. ИК – immune complexes (according to [23, 38],  
 modified by the authors)

занные с мембраной белки, которые первоначально были идентифицированы как направляющие молекулы, отвечающие за свертывание конусов роста аксонов и участвующие в развитии нервной системы [40]. По данным D. Ito и соавт. [40], некоторые SEMA также участвуют в различных фазах иммунных реакций, как физиологических, так и патологических. Это так называемые иммунные семафорины, такие как SEMA3A, 3E, 4A, 4D, 6D и 7A. Некоторые SEMA регулируют активацию или дифференцировку иммунных клеток, в то время как другие управляют перемещением иммунных клеток. В частности SEMA7A экспрессируется в эритроцитах и способствует тромбовоспалению [41]. Взаимодействие SEMA IV класса D (SEMA4D) с плексином В2 на ЭК регулирует воспалительную активацию НФ, ингибируя образование NETs за счет снижения продукции АФК [42]. SEMA4D представляет собой трансмембранный белок НФ. Его экспрессия на клеточной поверхности НФ снижена у пациентов с ААВ, что является следствием протеолитического расщепления мембранного SEMA4D при активации НФ [42]. При этом уровень растворимого SEMA4D в сыворотке крови повышен и коррелирует с показателями активности ААВ [42]. Рекombинантный плексин В2 подавляет активацию НФ через внутриклеточный домен SEMA4D и ингибирует вызванный патогеном или АНЦА-индуцированный окислительный взрыв и образование NETs [42].

У пациентов с ААВ наблюдается увеличение количества провоспалительных НФ – гранулоцитов низкой плотности (ГНП) [43–45]. Это название образовано от метода их выделения путем центрифугирования в градиенте плотности. ГНП представлены как зрелыми, так и незрелыми НФ и отличаются от НФ нормальной плотности [43–44]. Они с большей вероятностью продуцируют NETs и вызывают развитие микрососудистого тромбоза и повреждение органов [46].

Механизмы внесосудистого повреждения тканей включают экстравазацию воспалительных лейкоцитов и образование гранул, которые могут представлять аутоантигены Т-клеткам, продуцировать провоспалительные цитокины и АНЦА *in situ* [27].

Стоит отметить, что существуют различия между васкулитом, ассоциированным с МПО-АНЦА, и васкулитом, связанным с PR3-АНЦА, в отношении потери иммунологической толерантности, вовлеченных подтипов НФ и механизмов повреждения эндотелия [4, 21, 47]. Это приводит к развитию различных патологических и клинических признаков. Васкулит, ассоциированный с МПО-АНЦА, с большей вероятностью обусловлен гломерулосклерозом и интерстициальным фиброзом легких, в отличие от васкулита, ассоциированного с PR3-АНЦА, для которого характерно гранулематозное поражение верхних и нижних дыхательных путей [47]. С учетом этих данных в последнее время обсуждается вопрос о классификации больных с ААВ не по клиническому фенотипу (ГПА, МПА или ЭГПА), а на основе серологии АНЦА (PR3-АНЦА- или МПО-АНЦА-ассоциированный васкулит), которые связаны с предрасполагающими генетическими факторами риска, гранулематозным заболеванием, профилями цитокинов, реакцией на терапию ритуксимабом и клиническими исходами [47, 48]. Это обеспечивает более точный и индивидуальный подход к характеристике ААВ.

### Маркеры НЕТоза

Общепринятых стандартных методов диагностики и исследования НЕТоза, пригодных для применения в клинической практике, не разработано. Для оценки НЕТоза можно использовать прямые и непрямые методы. К прямым методам относят различные варианты микроскопии (электронные и световую) и проточную цитометрию с модификациями, которая позволяет выявлять основные компоненты NETs в цельной крови [12]. Вместо дорогостоящих методов проточной цитометрии могут быть применены более чувствительные, высокоспецифичные иммуноферментные тесты (иммуноферментный анализ, ИФА) в качестве непрямого метода [7]. Несмотря на некоторые сложности со стандартизацией результатов, ИФА является одним из самых актуальных, объективных количественных методов мониторинга NETs. В непрямом методе оцениваются уровни продуктов НЕТоза в крови – цитруллинированного гистона 3 (цит-Н3), комплекса МПО-ДНК, комплекса НЭ-ДНК, свободно циркулирующих ДНК, сывороточного КЛП.

Об активации НФ и усиленном образовании NETs у пациентов с ААВ свидетельствует повышение в сыворотке крови уровня маркеров НЕТоза [25, 49–51], таких как комплекс МПО-ДНК [51], комплекс НЭ-ДНК [25], цит-Н3 [51], КЛП [49]. Получены неоднозначные данные о корреляции продуктов НЕТоза с активностью ААВ. В работе D. Soderberg и соавт. [50], у 93 больных с ААВ были обнаружены высокие уровни остатков NETs при высокой активности заболевания и большем количестве НФ по сравнению с таковыми у пациентов в стадии ремиссии и у здоровых лиц контрольной группы. В другом исследовании уровни маркеров НЕТоза, в частности МПО-ДНК, цит-Н3, не коррелировали

с активностью ААВ [51]. Эти данные согласуются с сообщением D. Michailidou и соавт. [25], которые не обнаружили различий в уровнях комплексов НЭ-ДНК у пациентов в стадии ремиссии и у пациентов с обострением ААВ. Различия в популяциях больных, размерах выборки и статусе АНЦА-позитивности, скорее всего, могут объяснить противоречивые результаты этих исследований. Уровни NETs, по-видимому, не являются надежным маркером активности заболевания при ААВ, но они могут указывать на хроническое низкоинтенсивное воспаление, которое способно привести к повреждению органов, описанному при системной красной волчанке (СКВ) [52, 53].

Другим важным маркером активации НФ является сывороточный КЛП, или S100A8/A9 и S100A12 [54]. Этот белок высвобождается активированными НФ во время воспаления. Сигнальными путями, через которые действует КЛП, являются TLR4 и RAGE, что приводит к индукции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ8 и ИЛ23, хемокинов и молекул адгезии, усиливающих воспалительную реакцию и вызывающих адгезию лейкоцитов к эндотелию [55]. Было показано, что у больных ААВ с высокой активностью заболевания повышены уровень циркулирующего в крови КЛП, а также его экспрессия на поверхности НФ [56–58]. Кроме того, даже в стадии ремиссии у пациентов с ААВ увеличивается уровень сывороточного КЛП, что указывает на субклиническую активность заболевания, связанную с активацией НФ [49, 59].

Высокая экспрессия NETs также отмечалась в биоптатах пораженных органов. Иммуноокрашивание с флуоресцентной меткой образцов биопсии почек у больных ААВ выявило присутствие NETs в зонах воспаления, вокруг участков фибриноидного некроза и вдоль стенок междольковых артерий [50, 60]. Образование NETs у пациентов с МПО-ААВ тесно связано с отложением МПО в клубочках почек [61]. NETs присутствуют и в нервной системе [62], и в легочных капиллярах [63]. Фрагменты NETs обнаружены в сосудистых тромбах [64] у пациентов с МПА. Это позволяет предположить, что образование NETs участвует в повреждении сосудов и активации иммунной системы при ААВ.

Повышенный уровень маркеров НЕТоza у пациентов с ААВ может объясняться не только чрезмерным образованием NETs, но и снижением их элиминации в результате подавления активности ферментов, обеспечивающих разрушение внеклеточной ДНК [25]. D. Michailidou и соавт. [25] выявили снижение деградации NETs при ГПА и МПА, схожее с описанным при СКВ [65] и ревматоидном артрите (РА) [66]. При СКВ нарушение деградации NETs вызвано присутствием ингибитора ДНКазы I и антител к NETs [67]. У пациентов с ААВ были обнаружены значительно более высокие уровни ДНКазы I, чем у здоровых лиц контрольных групп [51]. Хотя и было отмечено повышение концентрации ДНКазы I в активной стадии ААВ по сравнению с ремиссией, существенной

разницы в активности ДНКазы I между этими двумя стадиями не наблюдалось [51]. Это свидетельствует о том, что на уровень NETs могут влиять не только активность и концентрация ДНКазы I, но, возможно, и другие механизмы, действующие при нарушении баланса между образованием и деградацией NETs.

Можно предположить, что маркеры НЕТоza могут быть использованы для прогнозирования рецидива ААВ на ранних стадиях и это позволит избежать значительного повреждения органов, улучшить прогноз у таких больных. Результаты некоторых исследований показывают, что сывороточный КЛП является прогностическим биомаркером последующего ухудшения функции почек и рецидивов у пациентов с ремиссией или низкой активностью ААВ [58, 59].

Последствия чрезмерного высвобождения NETs особенно пагубны для заболеваний легких [24]. Как было продемонстрировано *in vitro* компоненты NETs (ДНК, гистоны, МПО) способствуют активации фибробластов легких и их дифференцировке в фенотип миофибробластов, что, вероятно, опосредовано направленным действием НЭ [24]. M. Negreiros и L.F. Flores-Suarez [68] предположили, что NETs-ассоциированные белки могут действовать как медиаторы развития фиброза за счет модификации состава внеклеточного матрикса, повышения уровня коллагена, остеопонтина и фибронектина. NETs-ассоциированные белки увеличивают количество и активность фибробластов и профибротических цитокинов и ингибируют апоптоз фибробластов.

Активация НФ и избыточное образование NETs также тесно связаны с формированием иммунного тромбоза у пациентов с ААВ. NETs высвобождают тканевый фактор, инициирующий внутренний путь свертывания крови [69]. НЭ и МПО, высвобождаемые NETs, могут еще больше повышать свертываемость крови за счет элиминации естественных антикоагулянтов, ингибитора пути тканевого фактора и тромбомодулина [70]. Эти изменения могут объяснить высокую частоту венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ААВ, особенно в период активного заболевания [25, 48, 71].

### Заключение

За последнее десятилетие были изучены многогранные функции НФ. Полученные данные могут быть использованы для создания новых терапевтических стратегий при аутоиммунных заболеваниях. Исследования в этой области имеют фундаментальное значение для понимания механизмов и последствий индуцированного НФ повреждения. Дальнейшее исследование роли НФ в патогенезе ААВ будет способствовать созданию новых целевых терапевтических средств, а также совершенствованию методов лабораторной диагностики заболевания, а следовательно, и улучшению прогноза при ААВ.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.  
2. Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики си-

стемных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Терапевтический архив. 2018;90(5):13-21.  
[Beketova TV. Diagnostic algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated

systemic vasculitis. *Tерапевтический архив.* 2018;90(5):13-21. (In Russ.).  
3. Новиков ПИ, Семенова ЕН, Моисеев СВ. Современная номенклатура системных васкулитов. Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(1):70-74.

- [Novikov PI, Semenkov EN, Moiseev SV. Modern nomenclature od systemic vasculitides. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;22(1):70-74. (In Russ.)].
4. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.
  5. Oristrell J, Loureiro-Amigo J, Solans R, et al. Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns. *Clin Exp Immunol*. 2021 Feb;203(2):209-218. doi: 10.1111/cei.13530.
  6. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):159-75. doi: 10.1038/nri3399.
  7. Авдеева АС, Алексанкин АП. Нетоз нейтрофилов: методы лабораторной оценки и роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024;69(5):206-214. [Avdeeva AS, Aleksankin AP. NETosis: assessment methods and role in the pathogenesis of systemic autoimmune rheumatic diseases (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024;69(5):206-214. (In Russ.)].
  8. Wigerblad G, Cao Q, Brooks S, et al. Single-Cell Analysis Reveals the Range of Transcriptional States of Circulating Human Neutrophils. *J Immunol*. 2022 Aug 15;209(4):772-782. doi: 10.4049/jimmunol.2200154.
  9. Shafqat A, Khan JA, Alkachem AY, et al. How Neutrophils Shape the Immune Response: Reassessing Their Multifaceted Role in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 18;24(24):17583. doi: 10.3390/ijms242417583.
  10. Sheshachalam A, Srivastava N, Mitchell T, et al. Granule protein processing and regulated secretion in neutrophils. *Front Immunol*. 2014 Sep 19;5:448. doi: 10.3389/fimmu.2014.00448.
  11. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ и др. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, et al. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023; 61(5):513-530. (In Russ.)].
  12. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. doi: 10.1126/science.1092385.
  13. Sorensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps — the dark side of neutrophils. *J Clin Invest*. 2016 May 2;126(5):1612-20. doi: 10.1172/JCI84538.
  14. Воробьева НВ, Черняк БВ. Нетоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия*. 2020;85:1383-97. [Vorob'eva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biokhimiya*. 2020;85:1383-97. (In Russ.)].
  15. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 25;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107.
  16. Silvestre-Roig C, Fridlender ZG, Glogauer M, Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):565-583. doi: 10.1016/j.it.2019.04.012.
  17. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020 Jul;108(1):377-396. doi: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.
  18. Bert S, Nadkarni S, Perretti M. Neutrophil-T cell crosstalk and the control of the host inflammatory response. *Immunol Rev*. 2023 Mar;314(1):36-49. doi: 10.1111/imr.13162.
  19. Суполицкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):545-52. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and april in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(5):545-52. (In Russ.)].
  20. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023 May;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0.
  21. Ge S, Zhu X, Xu Q, et al. Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: Mechanisms and implications for management. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 23;13:957660. doi: 10.3389/fphar.2022.957660.
  22. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 3;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319.
  23. Walulik A, Lysak K, Blazkiewicz M, et al. The Role of Neutrophils in ANCA-Associated Vasculitis: The Pathogenic Role and Diagnostic Utility of Autoantibodies. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 7;24(24):17217. doi: 10.3390/ijms242417217.
  24. d'Alessandro M, Conticini E, Bergantini L, et al. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis and Interstitial Lung Disease: A Scoping Review. *Life (Basel)*. 2022 Feb 20;12(2):317. doi: 10.3390/life12020317.
  25. Michailidou D, Kuley R, Wang T, et al. Neutrophil extracellular trap formation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated and large-vessel vasculitis. *Clin Immunol*. 2023 Apr;249:109274. doi: 10.1016/j.clim.2023.109274.
  26. Shiratori-Aso S, Nakazawa D. The involvement of NETs in ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol*. 2023 Sep 14;14:1261151. doi: 10.3389/fimmu.2023.1261151.
  27. Aymonnier K, Amsler J, Lamprecht P, et al. The neutrophil: A key resourceful agent in immune-mediated vasculitis. *Immunol Rev*. 2023 Mar;314(1):326-356. doi: 10.1111/imr.13170.
  28. Bader L, Koldingsnes W, Nossent J. B-lymphocyte activating factor levels are increased in patients with Wegener's granulomatosis and inversely correlated with ANCA titer. *Clin Rheumatol*. 2010 Sep;29(9):1031-5. doi: 10.1007/s10067-010-1526-z.
  29. Brilland B, Garnier AS, Chevailler A, et al. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. *Autoimmun Rev*. 2020 Jan;19(1):102424. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102424.
  30. Gupta AK, Giaglis S, Hasler P, Hahn S. Efficient neutrophil extracellular trap induction requires mobilization of both intracellular and extracellular calcium pools and is modulated by cyclosporine A. *PLoS One*. 2014 May 12;9(5):e97088. doi: 10.1371/journal.pone.0097088.
  31. Tessarz P, Kouzarides T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Nov;15(11):703-8. doi: 10.1038/nrm3890.
  32. Wang Y, Li M, Stadler S, et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J Cell Biol*. 2009 Jan 26;184(2):205-13. doi: 10.1083/jcb.200806072.
  33. Metzler KD, Goosmann C, Lubojemska A, et al. A myeloperoxidase-containing complex regulates neutrophil elastase release and actin dynamics during NETosis. *Cell Rep*. 2014 Aug 7;8(3):883-96. doi: 10.1016/j.celrep.2014.06.044.
  34. Sun XJ, Li ZY, Chen M. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatol Immunol Res*. 2023 Apr 18;4(1):11-21. doi: 10.2478/riir-2023-0003.
  35. Mucoz LE, Lauber K, Schiller M, et al. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 May;6(5):280-9. doi: 10.1038/nrrheum.2010.46.
  36. Ma YH, Ma TT, Wang C, et al. High-mobility group box 1 potentiates antineutrophil cytoplasmic antibody-inducing neutrophil extracellular traps formation. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 6;18:2. doi: 10.1186/s13075-015-0903-z.
  37. Wang C, Wang H, Chang DY, et al. High mobility group box 1 contributes to anti-neutrophil cytoplasmic antibody-induced neutrophils activation through receptor for advanced glycation end products (RAGE) and Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 18;17(1):64. doi: 10.1186/s13075-015-0587-4.
  38. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):123. doi: 10.1038/s41584-019-0168-z.
  39. Kuklina E. Semaphorin 4D as a guidance

- molecule in the immune system. *Int Rev Immunol.* 2021;40(4):268-273. doi: 10.1080/08830185.2021.1905807.
40. Ito D, Nojima S, Kumanoogoh A. The role of semaphorin family in immune systems. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2014;37(1):1-10. doi: 10.2177/jsci.37.1.
41. Hong L, Li F, Tang C, et al. Semaphorin 7A promotes endothelial to mesenchymal transition through ATF3 mediated TGF- $\beta$ 2/Smad signaling. *Cell Death Dis.* 2020 Aug 10;11(8):695. doi: 10.1038/s41419-020-02818-x.
42. Nishide M, Nojima S, Ito D, et al. Semaphorin 4D inhibits neutrophil activation and is involved in the pathogenesis of neutrophil-mediated autoimmune vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1440-1448. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210706.
43. Ui Mhaonaigh A, Coughlan AM, Dwivedi A, et al. Low Density Granulocytes in ANCA Vasculitis Are Heterogeneous and Hypo-Responsive to Anti-Myeloperoxidase Antibodies. *Front Immunol.* 2019 Nov 7;10:2603. doi: 10.3389/fimmu.2019.02603.
44. Jones BE, Herrera CA, Agosto-Burgos C, et al. ANCA autoantigen gene expression highlights neutrophil heterogeneity where expression in normal-density neutrophils correlates with ANCA-induced activation. *Kidney Int.* 2020 Sep;98(3):744-757. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.037.
45. Lipka S, Ostendorf L, Schneider U, et al. Increased levels of immature and activated low density granulocytes and altered degradation of neutrophil extracellular traps in granulomatosis with polyangiitis. *PLoS One.* 2023 Mar 15;18(3):e0282919. doi: 10.1371/journal.pone.0282919.
46. Montaldo E, Lusito E, Bianchessi V, et al. Cellular and transcriptional dynamics of human neutrophils at steady state and upon stress. *Nat Immunol.* 2022 Oct;23(10):1470-1483. doi: 10.1038/s41590-022-01311-1.
47. Arnold S, Kitching AR, Witko-Sarsat V, et al. Myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol.* 2024 May;6(5):e300-e313. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00025-0.
48. Kronbichler A, Leierer J, Shin JJ, et al. Association of Pulmonary Hemorrhage, Positive Proteinase 3, and Urinary Red Blood Cell Casts With Venous Thromboembolism in Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov;71(11):1888-1893. doi: 10.1002/art.41017.
49. Michailidou D, Duvvuri B, Kuley R, et al. Neutrophil activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis and large-vessel vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2022 Jun 29;24(1):160. doi: 10.1186/s13075-022-02849-z.
50. Soderberg D, Kurz T, Motamedi A, et al. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Nov;54(11):2085-94. doi: 10.1093/rheumatology/kev217.
51. Wang H, Sha LL, Ma TT, et al. Circulating Level of Neutrophil Extracellular Traps Is Not a Useful Biomarker for Assessing Disease Activity in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *PLoS One.* 2016 Feb 3;11(2):e0148197. doi: 10.1371/journal.pone.0148197.
52. Moore S, Juo HH, Nielsen CT, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps Regarding Patients at Risk of Increased Disease Activity and Cardiovascular Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2020 Nov 1;47(11):1652-1660. doi: 10.3899/jrheum.190875.
53. Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Лиля 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.
54. Manfredi M, Van Hoovels L, Benucci M, et al. Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2023 May;22(5):103295. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295.
55. Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Apr;242(8):859-873. doi: 10.1177/1535370216681551.
56. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2013 Jun;83(6):1150-8. doi: 10.1038/ki.2013.2.
57. Anton-Pampols P, Martinez Valenzuela L, Fernandez Lorente L, et al. Combining neutrophil and macrophage biomarkers to detect active disease in ANCA vasculitis: a combinatory model of calprotectin and urine CD163. *Clin Kidney J.* 2022 Dec 7;16(4):693-700. doi: 10.1093/ckj/sfac257.
58. Romand X, Pacllet MH, Chuong MV, et al. Serum calprotectin and renal function decline in ANCA-associated vasculitides: a post hoc analysis of MAINRITSAN trial. *RMD Open.* 2023 Oct;9(4):e003477. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003477.
59. Martinez Valenzuela L, Draibe J, Quero Ramos M, et al. Calprotectin as a smoldering activity detection tool and renal prognosis biomarker in ANCA associated vasculitis. *PLoS One.* 2018 Oct 22;13(10):e0205982. doi: 10.1371/journal.pone.0205982.
60. Yoshida M, Sasaki M, Sugisaki K, et al. Neutrophil extracellular trap components in fibrinoid necrosis of the kidney with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Kidney J.* 2013 Jun;6(3):308-12. doi: 10.1093/ckj/sft048.
61. O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA, et al. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1030-46. doi: 10.1038/ki.2015.202.
62. Takeuchi H, Kawasaki T, Shigematsu K, et al. Neutrophil extracellular traps in neuropathy with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2017 Apr;36(4):913-917. doi: 10.1007/s10067-017-3546-4.
63. Matsuda Y, Hamayasu H, Seki A, et al. Presence of Citrullinated Histone H3-Positive Neutrophils in Microscopic Polyangiitis from the Early Phase: An Autopsy Proven Case. *Pathol Int.* 2016 Aug;66(8):466-71. doi: 10.1111/pin.12434.
64. Nakazawa D, Tomaru U, Yamamoto C, et al. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. *Front Immunol.* 2012 Nov 12;3:333. doi: 10.3389/fimmu.2012.00333.
65. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol.* 2012 Apr 1;188(7):3522-31. doi: 10.4049/jimmunol.1102404.
66. Bach M, Moon J, Moore R, et al. A Neutrophil Activation Biomarker Panel in Prognosis and Monitoring of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan;72(1):47-56. doi: 10.1002/art.41062.
67. Frangou E, Vassilopoulos D, Boletis J, Boumpas DT. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun Rev.* 2019 Aug;18(8):751-760. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.011.
68. Negreros M, Flores-Suarez LF. A proposed role of neutrophil extracellular traps and their interplay with fibroblasts in ANCA-associated vasculitis lung fibrosis. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr;20(4):102781. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102781.
69. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol.* 2020 Dec;202(3):394-402. doi: 10.1111/cei.13498.
70. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010 Aug;16(8):887-96. doi: 10.1038/nm.2184.
71. Харламова ЕН, Решетняк ТМ, Тарасова ГМ. Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Современная ревматология. 2023;17(2):93-99. [Kharlamova EN, Reshetnyak TM, Tarasova GM. Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(2):93-99. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-93-99.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.08.2024/29.10.2024/01.11.2024

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 122040400024-7.

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 within the framework of the basic scientific topic № 122040400024-7.

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.

Воркель Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

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

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

# Биоаналоги в лечении ревматоидного артрита: современное состояние проблемы

Чичасова Н.В.<sup>1,2</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

В статье обсуждаются вопросы применения биоаналогов (БА) в лечении ревматоидного артрита на примере сопоставимой эффективности, переносимости, иммуногенности оригинального генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) этанерцепта (ЭТЦ) и его БА GP2015, а также сохранение достигнутого улучшения при переключении с оригинального ЭТЦ на БА. Приведены рекомендации международных экспертов и предварительные рекомендации Ассоциации ревматологов России по применению БА. Описаны частота развития и негативные последствия эффекта ноцебо при переводе больных на БА. Представлены данные рандомизированных контролируемых исследований и клинической практики о безопасности перевода больных с оригинальных ГИБП на БА. Рассмотрены экономические преимущества внедрения БА в клиническую практику ревматологов стран Европы и Российской Федерации.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; этанерцепт; биоаналог GP2015; ноцебо.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Для ссылки:** Чичасова НВ, Ли́ла АМ. Биоаналоги в лечении ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2024;18(6):98–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-98-106

## Bioanalogues in the treatment of rheumatoid arthritis: current status of the problem

Chichasova N.V.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The article discusses the use of bioanalogues (BAs) in the treatment of rheumatoid arthritis using the example of the comparable efficacy, tolerability and immunogenicity of the original biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) etanercept (ETC) and its BA GP-2015. We discuss the maintenance of the improvement achieved when switching from the original ETC to BA. Recommendations of international experts and preliminary recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia on the use of BA are given. The frequency of development and negative consequences of the nocebo effect when switching patients to BA are described. Data from randomized controlled trials and clinical practice on the safety of switching patients from original biologics to BA are presented. The economic benefits of introducing BA into the clinical practice of rheumatologists in Europe and Russian Federation are considered.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; biologic disease-modifying antirheumatic drug; etanercept; biosimilar GP2015; nocebo.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**For reference:** Chichasova NV, Lila AM. Bioanalogues in the treatment of rheumatoid arthritis: current status of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):98–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-98-106

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило сформулировать основные принципы стратегии лечения ревматоидного артрита (РА) — «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [1], основной целью которой является достижение ремиссии и альтернативной целью — достижение низкой активности заболевания в течение 6 мес у каждого больного. В соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями [2–5] терапия РА начинается с назначения классических синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), среди которых препаратом выбора является метотрексат (МТ). При проведении

контролируемого лечения этими препаратами можно добиться достижения цели, но во многих случаях (по данным разных авторов, в 24–70%) эта терапия не дает должного эффекта [6–8]. Таким больным показана ее коррекция, которая при наличии прогностически неблагоприятных факторов (стабильно умеренная или высокая активность заболевания, быстрое нарушение функции суставов и их эрозии, большое число припухших суставов, появление системных проявлений, устойчиво высокая концентрация ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду) включает назначение ГИБП или таргетных синтетических БПВП — ингибиторов Янус-киназ (иЯК).

Первыми ГИБП, внедренными в клиническую практику, были ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ), который является одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов [9, 10], продуцируется макрофагами/моноцитами и широко вовлечен в патогенез воспалительных заболеваний [11]. А первым ГИБП, одобренным в 1998 г. для применения в клинической практике, стал этанерцепт (ЭТЦ). Большинство иФНО $\alpha$  (4 из 5 зарегистрированных) являются моноклональными антителами, включая инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб и цертолизумаба пэгол, тогда как ЭТЦ не имеет Fab-фрагмента, вместо которого расположен рецептор ФНО, соединенный с Fc-фрагментом IgG1 человека [12, 13]. Такое изменение в структуре белка имеет важное клиническое значение, поскольку рецептор и Fc-фрагменты практически лишены антигенных детерминант, что объясняет крайне редкую сенсбилизацию организма к ЭТЦ. Fab-фрагмент классических моноклональных антител содержит гипервариабельные области, положение и происхождение которых является стимулом для выработки антител к препарату (АТП).

Эффективность ЭТЦ при раннем и развернутом РА была доказана в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), систематических обзорах и метаанализах [14–16]. ЭТЦ в комбинации с МТ надежно подавляет активность и прогрессирование РА. Частота достижения ремиссии, по данным РКИ, при сроке лечения более года достигает 58% [17]. В 2019 г. опубликован метаанализ 27 клинических исследований, включавших 10 препаратов активной терапии – 8 ГИБП (абатацепт, АДА, анакинра, голимумаб, ИНФ, цертолизумаба пэгол, ЭТЦ, тоцилизумаб) и 2 иJAK (барицитиниб, тофацитиниб). В этой работе был проведен сравнительный анализ их эффективности по критериям ACR (American College of Rheumatology), показавший наибольшее снижение активности РА на фоне лечения ЭТЦ [18]. При изучении безопасности терапии ЭТЦ по данным РКИ, национальных регистров и постмаркетинговых наблюдений было установлено, что ЭТЦ реже других иФНО $\alpha$  способствует развитию инфекционных осложнений, особенно оппортунистических инфекций, и обладает в целом хорошей переносимостью [19–21]. При сравнительной оценке частоты туберкулеза после внедрения рекомендаций по скринингу и контролю за туберкулезной инфекцией было выявлено 10 (0,21%) случаев среди 4590 пациентов в 16 РКИ ИНФ, 9 (0,12%) случаев среди 7009 пациентов в 21 РКИ АДА и всего 4 (0,05%) случая среди 7741 пациента в 26 РКИ ЭТЦ [19].

Особенности структуры ЭТЦ определяют стабильность его эффекта в течение многих лет. Так, по данным национальных регистров Дании (DANBIO) и Италии (GISEA), продолжительность терапии ЭТЦ была статистически значимо больше ( $p < 0,01$ ), чем при использовании ИНФ и АДА [22, 23]. Известно, что иммуногенность при лечении иФНО $\alpha$ , вызванная выработкой АТП и во многом являющаяся причиной вторичной неэффективности или непереносимости терапии, большей частью свойственна моноклональным антителам [24, 25]. ЭТЦ содержит только человеческий протеин – рецептор к ФНО вместо Fab-фрагмента, поэтому отличается низкой иммуногенностью [26], что и объясняет высокую 12-летнюю выживаемость терапии, отмеченную в итальянском регистре: при терапии ЭТЦ – 60,2%, тогда как у моноклональных антител ИНФ и АДА – менее 20% [23]. Данные реальной практики подтвердились в много-

национальном неинвазивном перекрестном исследовании (NCT01981473), включавшем 595 взрослых пациентов с РА, целью которого было определение АТП и потенциальной связи их наличия с концентрацией препарата в крови, эффективностью лечения и результатами, сообщаемыми пациентами [27]. Ни у кого из больных, получавших ЭТЦ, АТП не были обнаружены, в то время как у 31,2 и 17,4% пациентов, использовавших АДА и ИНФ соответственно, результаты их определения были положительными. При наличии АТП концентрация препарата в крови была значительно ниже. Низкая активность и ремиссия РА по DAS28-СОЭ у пациентов без АТП встречались чаще.

В связи с истечением срока действия патентов на ГИБП фармацевтические компании по всему миру начали разрабатывать биоаналоги (БА), которые теоретически не идентичны оригинальным ГИБП, но схожи с ними по структуре белка, эффективности и безопасности [28]. С начала XXI в. правила применения БА претерпели существенные изменения. Первоначально предлагалось переключение с оригинального ГИБП на БА только по медицинским показаниям. Однако ряд нормативных документов Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) определили порядок лицензирования БА с условием подтверждения аналогичной с оригинальным препаратом эффективности и безопасности [29, 30].

В 2018 г. с учетом накопленных данных о сравнительной эффективности и безопасности БА ГИБП был опубликован консенсус экспертов [31], в котором отражены основные принципы применения БА при ревматических заболеваниях (РЗ):

- A. Лечение РЗ базируется на совместном решении пациента и ревматолога.
- B. Аспекты, связанные с системой здравоохранения, также имеют значение при принятии решения о терапии.
- C. БА, одобренные регулирующими органами, аналогичны по эффективности и безопасности оригинальным ГИБП.
- D. Пациент и врач должны быть информированы о свойствах БА, процессе его одобрения, безопасности и эффективности.
- E. Согласованные принципы должны быть общепринятыми, чтобы получить достоверные данные о возникновении нежелательных явлений (НЯ), наблюдавшихся при использовании и БА, и оригинальных ГИБП.

В рекомендациях экспертов указывается, что одобренные для применения БА должны использоваться у соответствующих пациентов, как и оригинальные ГИБП. Также отмечено, что с учетом доказанной эквивалентности БА оригинальному ГИБП по физико-химическим, функциональным и фармакокинетическим параметрам, подтвержденной эффективностью и безопасностью по одному показанию, применяется принцип экстраполяции показаний по другим заболеваниям, при которых оригинальный препарат был испытан и одобрен. Эксперты указывают, что простое переключение с референтного ГИБП на его БА является безопасным, а безопасность множественных переключений должна изучаться по данным регистров. Однако до сих пор у врачей сохраняется осторожность в отношении перевода больных с оригинального

препарата на БА, что может иметь различные причины. Одной из них является недостаточная информированность о свойствах БА, что подтверждается результатами опроса российских врачей различных специальностей [32]. В онлайн-опросе участвовали 206 респондентов (51 ревматолог, 53 гастроэнтеролога, 50 гематологов, 52 онколога), 66% из них положительно относились к внедрению БА, 80% не понимали различий между БА и дженериками, 94% выразили готовность больше узнать о БА, 67% поддержали назначение ГИБП с разными названиями и негативно оценили политику тендеров, ограничивающую выбор методов лечения пациентов. Всего 7% опрошенных сообщили, что хорошо осведомлены о национальных рекомендациях по БА. Следовательно, необходимо постоянно пополнять знания практикующих врачей по этому вопросу.

Учитывая преимущества ЭТЦ перед моноклональными антителами к ФНО $\alpha$ , важно понять, сохраняются ли они у БА ЭТЦ (Эрелзи®), который был зарегистрирован в Российской Федерации в 2020 г. Это первый БА европейского производства в ревматологии; регистрационный номер ЛП-№(005722)-(РГ-РУ). В исследовании O. von Richter и соавт. [33] у здоровых добровольцев были оценены фармакокинетика (ФК) и безопасность БА GP2015 (Эрелзи®) в сравнении с оригинальным ЭТЦ. Показатели ФК БА GP2015 по отношению к оригинальному препарату находились в пределах 90% доверительных интервалов (ДИ, 0,80–1,25), что считается аналогичной ФК БА и оригинального препарата (табл. 1).

Сравнение оригинального ЭТЦ и БА GP2015 (Эрелзи®) по эффективности и переносимости у пациентов с РА было проведено в многоцентровом двойном слепом РКИ EQUIRA, в котором приняло участие 16 стран, в том числе Россия, было включено 376 пациентов с умеренной и высокой активностью РА (DAS28  $\geq$  3,2) [34]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения подкожных инъекций референтного препарата ЭТЦ и БА GP2015 в дозе 50 мг 1 раз в неделю в течение 24 нед (период лечения 1). Группы больных были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным параметрам, вариантам предшествующей терапии

Критериями включения в это исследование были: 1) соответствие классификационным критериям РА ACR 1987 г. или ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. в течение 6 мес до начала исследования; 2) активный РА со значением DAS28-СРБ  $\geq$  3,2; 3) СРБ  $>$  5 мг/л или СОЭ  $\geq$  28 мм/ч; 4) недостаточный эффект МТ в дозе 10–25 мг/нед; 5) терапия МТ  $\geq$  3 мес в стабильной дозе в течение 28 дней до начала исследования; 6) стабильная доза фолиевой кислоты ( $\geq$  5 мг/нед) в течение 28 дней до начала исследования. Критерии исключения: 1) предшествующее

Таблица 1. Соотношение фармакокинетических параметров БА GP2015 и оригинального ЭТЦ  
Table 1. Ratio of pharmacokinetic parameters of BA GP2015 and the original ETC

Фармакокинетические параметры (нормализованная доза)	БА GP2015 по отношению к оригинальному ЭТЦ	
	среднее значение	90% ДИ
$C_{max}$ , нг/мл	1,03	0,98–1,09
$AUC_{0-t(last)}$ , нг·ч/мл	0,92	0,88–0,95
$AUC_{0-t(inf)}$ , нг·ч/мл	0,90	0,87–0,94

**Примечание.** При величине среднего значения 1,0 оба препарата эквивалентны.

$C_{max}$  — максимальная концентрация в сыворотке крови;  $AUC_{0-t(last)}$  — площадь под кривой со значениями концентрации препарата в сыворотке в интервале времени от введения дозы до последнего определяемого значения;  $AUC_{0-t(inf)}$  — площадь под кривой со значениями концентрации препарата в сыворотке в интервале времени от введения дозы до бесконечности.

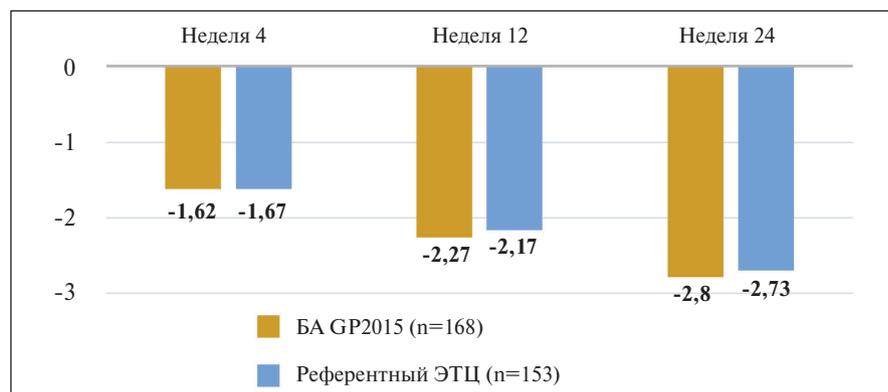


Рис. 1. Динамика DAS28-СРБ за 24 нед  
Fig. 1. Dynamics of DAS28-CRP over 24 weeks

лечение ЭТЦ; 2) лечение другими ГИБП, включая иФНО $\alpha$ , анти-CD20-препараты, иммуномодулирующие препараты, в течение 3 мес до включения в исследование; 3) предшествующее использование  $>$ 2 ГИБП; 4) зарегистрированная врачом первичная или вторичная неэффективность ГИБП; 5) прием опиоидных анальгетиков и/или внутримышечное введение глюкокортикоидов, внутрисуставное введение лекарственных препаратов в течение 4 нед до включения в исследование; 6) IV функциональный класс по критериям ACR 1991 г.; 7) системные проявления РА, кроме синдрома Шегрена; 8) другие системные РЗ; 9) активный или латентный туберкулез в анамнезе [34].

Первичной конечной точкой было изменение DAS28-СРБ, дополнительными точками — частота ответа по критериям EULAR и частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR. Оценка безопасности включала регистрацию НЯ. Оценка иммуногенности проводилась путем анализа АТП за 48 нед с использованием скрининга, а при получении положительного результата эти данные подтверждались с помощью электрохемилюминесцентного метода.

За первые 24 нед исследования показана равная эффективность БА GP2015 и оригинального ЭТЦ по динамике индекса активности DAS28-СРБ: уменьшение DAS28-СРБ через 4 нед составило в среднем 1,62 в группе Эрелзи® и 1,67 в группе ЭТЦ; через 12 нед — 2,27 и 2,17; через 24 нед — 2,8 и 2,73 соответственно (рис. 1). Аналогичные результаты получены и по частоте 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR: 20% улучшение при использовании БА отмечалось у 82%

больных, при назначении ЭТЦ – у 93%; 50% улучшение – у 64 и 71% и 70% улучшение – у 34 и 42% соответственно ( $p > 0,05$ ) [34].

Анализ безопасности показал сопоставимую переносимость Эзелзи® и референтного ЭТЦ в течение 24 нед (табл. 2). Реакции в месте инъекции в группе БА возникали у меньшего числа пациентов (7,0%) по сравнению с группой оригинального ЭТЦ (18,4%), что может быть связано с использованием для введения оригинального ЭТЦ фосфатного буфера, а для введения БА цитратного буфера. Все эти реакции были легкой или умеренной степени интенсивности и не считались серьезными НЯ.

Закончили 24-недельное исследование 181 больной в группе БА GP2015 и 172 пациента в группе оригинального ЭТЦ. Пациенты обеих групп, у которых на 24-й неделе отмечался по меньшей мере удовлетворительный ответ по критериям EULAR, далее получали БА до 48-й недели (период лечения 2) с целью сравнения эффективности, безопасности и иммуногенности в группах переключенных и продолживших терапию больных [35]. Все пациенты продолжали сопутствующее лечение МТ в стабильной дозе (10–25 мг/нед) до конца исследования.

Был проведен сравнительный анализ динамики DAS28-СРБ, частоты достижения эффекта по критериям EULAR и ACR в группах больных, продолжавших терапию БА GP2015 и переведенных с оригинального ЭТЦ на БА GP2015. Переключение с оригинального ЭТЦ на БА не сопровождалось снижением эффективности: уменьшение DAS28-СРБ за 48 нед составило при продолжении лечения БА 2,9 балла, при переводе с оригинального ЭТЦ на БА – 2,78 балла; частота достижения хорошего/удовлетворительного эффекта по критериям EULAR – 54,4/41,5% и 51,9/44,2% соответственно, также сопоставимой была частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR [35].

Переключение с оригинального ЭТЦ на его БА не повлияло на выраженность эффекта и частоту НЯ и в самые

отдаленные сроки (48 нед) [35]. За 48 нед доля пациентов с выявленными АТП была небольшой (<3%) и сопоставимой в обеих группах, в том числе и при переключении с оригинального ЭТЦ на БА: после 24-й недели ни у одного из пациентов в группе переключенных на БА не выявлены АТП, в то время как у 4 пациентов в группе оригинального ЭТЦ они были обнаружены. Причем в группе ЭТЦ был единичный случай выявления нейтрализующих АТП, хотя и в низком титре [35].

Таким образом, 48-недельные результаты РКИ EQUIRA показали:

1. Эффективность и переносимость БА GP2015 сопоставимы с таковыми оригинального ЭТЦ.
2. Переключение пациентов с оригинального ЭТЦ на БА GP2015 не влияло на эффективность, безопасность или иммуногенность ЭТЦ у пациентов с РА среднетяжелого и тяжелого течения.
3. Все параметры эффективности, включая изменение DAS28-СРБ по сравнению с исходным уровнем, частота хорошего/удовлетворительного ответа по критериям EULAR, частота ответа по критериям ACR20/50/70 и все другие параметры эффективности, оцениваемые до 48-й недели, были сравнимыми в двух группах.
4. БА GP2015 хорошо переносился, не обнаружено каких-либо проблем его безопасности. В целом частота НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) до 48-й недели были сопоставимы в группах оригинального ЭТЦ и БА GP2015.

Тем не менее у пациентов нередко формируется негативное отношение к назначению БА или к переключению с оригинального препарата на БА, что приводит к развитию эффекта ноцебо (от лат. *posse* – вредить). Ноцебо – негативный результат активного медикаментозного лечения в клинических испытаниях или в клинической практике, который не может быть объяснен фармакологическими эффектами [36]. Негативные ожидания и эффекты ноцебо

менее известны, чем реакция на плацебо. Эффект ноцебо может быть вызван словесными внушениями, предыдущим негативным опытом, наблюдением за другими больными с негативными последствиями лечения, а также другими контекстуальными факторами и факторами окружающей среды. При анкетировании 1118 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, среди которых 45% получали иФНОα, выяснилось, что только 38% из них слышали о БА [37]. 47% больных, слышавших о БА ( $n=383$ ), были обеспокоены их безопасностью и 39% – их меньшей эффективностью по сравнению с оригинальным препаратом, а это указывает на частое негативное отношение к БА. Только 31% пациентов не испытывали особых опасений по поводу БА, если они были назначены их лечащим врачом [37].

Имеющиеся данные о нейробиологических механизмах воздействия ноцебо свидетельствуют о том, что не-

Таблица 2. НЯ за 24 нед лечения БА GP2015 и референтным ЭТЦ,  $n$  (%)  
Table 2. AEs over 24 weeks of treatment with BA GP2015 and the reference ETC,  $n$  (%)

Показатель	БА GP2015 ( $n=186$ )	Референтный ЭТЦ ( $n=190$ )
≥1 НЯ	81 (43,5)	94 (49,5)
≥1 СНЯ	1 (0,5)	5 (2,6)
≥1 НЯ, связанное с лечением	39 (21)	46 (24,2)
≥1 СНЯ, связанное с лечением	0	0
Отмена вследствие НЯ	2 (1,1)	7 (3,7)
Смерть	0	1 (0,5)
НЯ, отмеченные у ≥2% больных:		
реакция в месте инъекции	13 (7)	35 (84)
назофарингит	9 (4,8)	4 (2,1)
повышение уровня АЛТ	8 (4,3)	4 (2,1)
инфекции мочевого тракта	8 (4,3)	8 (4,2)
инфекции верхних дыхательных путей	6 (3,2)	7 (3,7)
боль в спине	5 (2,7)	1 (0,5)
диарея	3 (1,6)	4 (2,1)
бронхит	2 (1,1)	4 (2,1)
цистит	2 (1,1)	4 (2,1)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Таблица 3. Прекращение лечения БА при РА, ПсА и СпА вследствие эффекта ноцебо, по данным РКИ  
Table 3. Discontinuation of BA treatment due to the placebo effect in RA, PsA and SpA according to the RCT data

Источник	БА	Число больных, n	Всего отмен, %	Эффект ноцебо, %	Эффект ноцебо, %	Причина отмены
E. Nikiphorou и соавт., 2015 [42]	ИНФ	39	28,2	45,5	54	Субъективные причины, обострения нет
A. Abdalla и соавт., 2017 [43]	ИНФ	34	14,7	60	40	То же
M. Scherlinger и соавт., 2018 [44]	ИНФ	89	28	56	44	— // —
J. Avouac и соавт., 2018 [45]	ИНФ	182	23,6	21	79	— // —
L. Tweehuysen и соавт., 2018 [46]	ИНФ	192	25	47	53	— // —
E. Kaltsonoudis и соавт., 2019 [47]	ЭТЦ	45	11	20	80	— // —
L. Tweehuysen и соавт., 2018 [48]	ЭТЦ	635	8,7	16	84	— // —

гативный настрой во время лечения, усиление тревожности в ожидании ухудшения состояния активируют нейробиологические системы, усиливающие передачу боли (холецистокинин и циклооксигеназа), а нейровизуализация показала повышенную активность областей мозга, участвующих в обработке боли и эмоциональной регуляции (префронтальная кора) [38–40]. Гипералгезия обусловлена также гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что выражается в снижении уровня адренокортикотропного гормона и кортизола в условиях воздействия ноцебо [41].

В РКИ при переводе больных РА, псориатическим артритом (ПсА) и спондилоартритом (СпА) с оригинальных препаратов на БА отмечено необоснованное прекращение терапии вследствие ноцебо [41]. В табл. 3 представлена частота отмен терапии из-за негативного отношения пациентов к переключению с оригинального ГИБП на БА, которая колеблется от 40 до 84%, что не может не сказаться на возможности достижения цели лечения. Все авторы подчеркивают, что объективных признаков нарастания активности заболевания при использовании БА не отмечалось и отмена была связана с негативным отношением пациента.

Симптомами ноцебо, по данным литературы [49], могут быть мигрень и головная боль напряжения [50], невропатическая боль [51], фибромиалгия [52], зуд, недомогание [53], сердечно-сосудистые проявления [54]. Для верификации причин развития таких НЯ может быть полезной оценка времени появления симптомов, хотя, как указывают многие авторы, лечение приходится прерывать. Необходима большая осведомленность врачей о возможности возникновения эффекта ноцебо, в также информирование больных о взаимозаменяемости БА и оригинальных ГИБП.

Основным негативным следствием ноцебо является субъективное ощущение нарастания симптомов основного заболевания. Это приводит к неблагоприятным последствиям для здравоохранения [55–56] и может стать причиной: 1) несоблюдения пациентом рекомендаций врача и снижения приверженности лечению; 2) бесполезного

расходования лекарств; 3) повышения финансового бремени, связанного с коррекцией неоптимальных реакций/рецидивом заболевания; 4) увеличения числа симптомов и вызванных ими психологических расстройств; 5) полипрагмазии, обусловленной дополнительным использованием других лекарств для устранения НЯ, что усложняет режим приема препаратов в течение дня и увеличивает затраты на лечение; 6) потери доверия пациента к медицинским работникам/разрыва отношений между врачом и пациентом; 7) учащения случаев повторного обращения к врачу и прекращения участия в клинических испытаниях или реестрах, что влияет на интерпретацию результатов, а также на оценку и разработку новых методов лечения.

В последние годы накоплен клинический опыт переключения с оригинального ГИБП на БА, данные наблюдательных исследований свидетельствуют о безопасности такого переключения при сохранении эффективности терапии [57–67]. Сопоставимость эффективности и безопасности БА и оригинальных иФНОα подтверждена и в ряде систематических обзоров и метаанализов [68–73]. При сравнительной оценке иммуногенности БА ИНФ и АДА с оригинальными препаратами у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом была продемонстрирована аналогичная частота

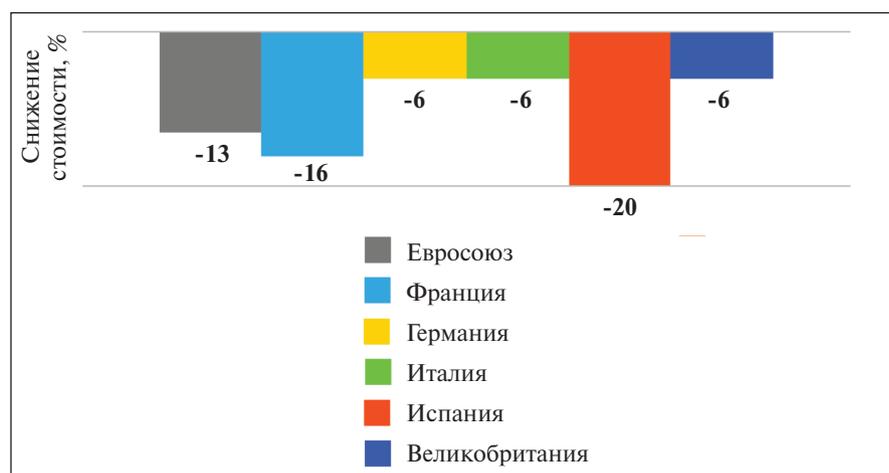


Рис. 2. Снижение стоимости лечения в Евросоюзе в целом и в пяти европейских странах после внедрения БА  
Fig. 2. Reduction in treatment costs in the European Union as a whole and in five European countries following the introduction of BA

возникновения АТП ( $p > 0,05$ ); при сравнении с оригинальным препаратом БА ЭТЦ реже вызывал образование АТП, чем БА ИНФ и АДА (относительный риск 0,05; 95% ДИ 0,01–0,21;  $p < 0,0001$ ) [74].

Внедрение в клиническую практику БА приводит к снижению затрат на лечение (рис. 2) [74].

В 2022 г. был опубликован фармакоэкономический анализ переключения с оригинального ГИБП на БА в условиях здравоохранения Российской Федерации. Как показал анализ затрат, проведенный в этом исследовании, БА, за исключением ИНФ, характеризуются меньшей курсовой стоимостью, чем оригинальные ГИБП. Кроме того, было установлено, что наименьшим значением «затраты–эффективность» обладает БА ЭТЦ Эрелзи® [75].

**Заключение.** Примечательно, что ревматологи первыми начали использовать БА моноклональных антител/растворимых рецепторов. Однако оценка места БА остается актуальной

темой в ревматологии и некоторые врачи с осторожностью относятся к их применению в реальной практике. В связи с появлением на рынке большого числа БА и руководств и рекомендаций по их применению возникает необходимость в изучении клинического и экономического потенциала этих средств. В США БА включены в перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов, т. е. можно заменять оригинальный ГИБП на БА без участия врача или медицинской организации, и, по предложению ЕМА, такое решение должны самостоятельно принимать регуляторные органы каждой страны [76]. Ассоциация ревматологов России разработала предварительные рекомендации по использованию БА в Российской Федерации [77]. В них подчеркивается, что БА, зарегистрированные в нашей стране, сопоставимы с референтными препаратами, но назначение их, как и оригинальных ГИБП, должно быть обоснованным и учитывать мнение врача и пациента, а не определяться только экономическими соображениями [77].

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma WJ, 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. Epub 2020 Jan 22.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
- 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. Epub 2021 Jun 8.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические Рекомендации. Ревматоидный артрит. 2023 г. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Recommendations. Rheumatoid arthritis. 2023].
- Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission Rate and Predictors of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis under Treat-To-Target Strategy in Real-World Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):727-738. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7. Epub 2018 Oct 19.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
- Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Low Disease Activity for Up to 3 Years after Adalimumab Discontinuation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 14;19(1):56. doi: 10.1186/s13075-017-1264-6.
- Beaeyert R, Fiers W. Tumor necrosis factor and lymphotoxin. In: Mire-Sluis AR, Thorpe R, editors. *Cytokines*. 1<sup>st</sup> ed. London: Academic Press; 1998. P. 35-60.
- Насонов ЕЛ. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Русский медицинский журнал* 2000;(17):718-722. [Nasonov EL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is a new target for anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal* 2000;(17):718-722. (In Russ.)].
- Hira K, Begum AS. Methods for Evaluation of TNF- $\alpha$  Inhibition Effect. *Methods Mol Biol*. 2021;2248:271-279. doi: 10.1007/978-1-0716-1130-2\_21.
- Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  при ревматоидном артрите. *Русский медицинский журнал* 2008;(24):1602-1609. [Nasonov EL. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal* 2008;(24):1602-1609. (In Russ.)].
- Zhao S, Mysler E, Moos RJ. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2018 Mar 1;10(6):433-445. doi: 10.2217/imt-2017-0155. Epub 2018 Feb 27.
- Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
- Eng G, Stoltenberg MB, Szkudlarek M. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies with focus on dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):144-51. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.007. Epub 2013 Jul 6.
- Bucley F, Finckh A, Huizinda TWJ, et al. Comparative efficacy of novel disease-modifying antirheumatic drugs as a monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional DMARDs: a network meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 May;21(5):409-23. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
- Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Jun;44(3):384-396. doi: 10.1111/jcpt.12795
- Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials. National registries and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014 May;91:47-55. doi: 10.3899/jrheum.141012.
- Насонов ЕЛ, Козлов РС, Якушин СБ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит, вооружен. *Клиническая Микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006;8(4):314-324. [Nasonov EL, Kozlov RS, Yakushin SB. In-

- fectious complications of therapy with tumor necrosis factor blockers: warned means armed. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006;8(4):314-324. (In Russ.).
21. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The tree-year prospective french research axed tolerance of biotherapy registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1884-94. doi: 10.1002/art.24632.
22. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22-32. doi: 10.1002/art.27227.
23. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1179-84. doi: 10.3899/jrheum.111125. Epub 2012 Apr 1.
24. Strand V, Goncalves J, Isaacs JD. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):81-97. doi: 10.1038/s41584-020-00540-8. Epub 2020 Dec 14.
25. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):707-718. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187.
26. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
27. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS One*. 2017 Apr 27;12(4):e0175207. doi: 10.1371/journal.pone.0175207. eCollection 2017.
28. Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder F, et al. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int*. 2015 Feb;35(2):197-209. doi: 10.1007/s00296-014-3080-5. Epub 2014 Jul 1.
29. European Medicines Agency (EMA) (2013) Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf)
30. US Food and Drug Administration (FDA) (2010) Title VII: improving access to innovative medical therapies. Subtitle A: biologic price competition and innovation (BPCIA) Provisions of the Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/>
31. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.
32. Karateev D, Belokoneva N. Evaluation of Physicians' Knowledge and Attitudes Towards Biosimilars in Russia and Issues Associated with Their Prescribing. *Biomolecules*. 2019 Feb 11;9(2):57. doi: 10.3390/biom9020057.
33. Von Richter O, Skerjanec A, Alfoso M, et al. A proposed Etanercept biosimilar: pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its auto injector device with prefilled syringes. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Apr;83(4):732-741. doi: 10.1111/bcp.13170. Epub 2016 Dec 16.
34. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, an Etanercept Biosimilar, Compared with the Reference Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results from the Comparative Phase III, Randomised, Double-Blind EQUIRA Study. *RMD Open*. 2018 Nov 14;4(2):e000757. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000757. eCollection 2018.
35. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, et al. Switch from Reference Etanercept to SDZ ETN, an Etanercept Biosimilar, Does Not Impact Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from the Phase III, Randomized, Double-Blind EQUIRA Study. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 28;21(1):130. doi: 10.1186/s13075-019-1907-x.
36. Colloca L. The Nocebo effect. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024 Jan 23;64:171-190. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-022723-112425. Epub 2023 Aug 16.
37. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, et al. Patient perspectives on biosimilars: a survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):128-133. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw138. Epub 2016 Jul 31.
38. Palermo S, Benedetti F, Costa T, et al. Pain anticipation: an activation likelihood estimation meta-analysis of brain imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2015 May;36(5):1648-61. doi: 10.1002/hbm.22727. Epub 2014 Dec 19.
39. Carlino E, Benedetti F. Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:19-26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.053. Epub 2016 Jan 28.
40. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, et al. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007 Jun 29;147(2):260-71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.020. Epub 2007 Mar 26.
41. Freeman S, Yu R, Egorova N, et al. Distinct neural representations of placebo and nocebo effects. *Neuroimage*. 2015 May 15;112:197-207. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.015. Epub 2015 Mar 14.
42. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CTP13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(12):1677-83. doi: 10.1517/14712598.2015.1103733. Epub 2015 Nov 7.
43. Abdalla A, Byrne N, Conway R, et al. Long-term safety and efficacy of biosimilar infliximab among patients with inflammatory arthritis switched from reference product. *Open Access Rheumatol*. 2017 Mar 7;9:29-35. doi: 10.2147/OARRR.S124975. eCollection 2017.
44. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: the weight of patient acceptance. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):561-567. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.10.003. Epub 2017 Nov 14.
45. Avouac J, Molto A, Abitbol V, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr;47(5):741-748. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.002. Epub 2017 Oct 5.
46. Tweehuysen L, van den Bemt B, van Ingen IL, et al. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jan;70(1):60-68. doi: 10.1002/art.40324. Epub 2017 Dec 7.
47. Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained clinical remission in ankylosing spondylitis patients switched from reference infliximab to its biosimilar: an 18-month comparative open-label study. *J Clin Med*. 2019 Jul 2;8(7):956. doi: 10.3390/jcm8070956.
48. Tweehuysen L, Huiskes VJ, van den Bemt BJ, et al. Open-label non-mandatory transitioning from originator etanercept to biosimilar sb4: 6-month results from a controlled cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Sep;70(9):1408-1418. doi: 10.1002/art.40516. Epub 2018 Aug 6.
49. Planes S, Villier C, Mallaret M. The noce-

- bo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Mar 17;4(2):e00208. doi: 10.1002/prp2.208. eCollection 2016 Apr.
50. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia*. 2011 Apr;31(5):550-61. doi: 10.1177/0333102410391485. Epub 2011 Jan 7.
51. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):436-47. doi: 10.1007/s00415-011-6197-4. Epub 2011 Aug 3.
52. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Jun;109(26):459-65. doi: 10.3238/arztebl.2012.0459. Epub 2012 Jun 29.
53. Liccardi G, Senna G, Russo M, et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(2):104-7.
54. Voelker R. Nocebos contribute to host of ills. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):345, 347. doi: 10.1001/jama.275.5.345.
55. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):622-7. doi: 10.1001/jama.287.5.622.
56. Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. Nocebo in clinical trials for depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014 Jan 30;215(1):82-6. doi: 10.1016/j.psychres.2013.10.019. Epub 2013 Oct 25.
57. Pope J, Hall S, Bombardier C, et al. Post-switch Effectiveness of Etanercept Biosimilar Versus Continued Etanercept in Rheumatoid Arthritis Patients with Stable Disease: A Prospective Multinational Observational Study. *Adv Ther*. 2022 Nov;39(11):5259-5273. doi: 10.1007/s12325-022-02303-1. Epub 2022 Sep 22.
58. Takeuchi T, Nishikawa K, Yamada F, et al. Realworld safety and efficacy of CT-P13, an infliximab biosimilar, in Japanese rheumatoid arthritis patients na ve to or switched from biologics. *Mod Rheumatol*. 2022 Jul 1;32(4):718-727. doi: 10.1093/mr/roab068.
59. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):192-200. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213474. Epub 2018 Nov 5.
60. Melville AR, Yusof Y, Fitton J, et al. Real-world experience of effectiveness of non-medical switch from originator to biosimilar rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3679-3688. doi: 10.1093/rheumatology/keaa834.
61. Kawashiri SY, Shimizu T, Sato S, et al. Switching from originator infliximab to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis achieving clinical remission (the IFX-SIRIUS study I): Study protocol for an interventional, multicenter, open-label, single-arm and noninferiority clinical trial with clinical, ultrasound, and biomarker assessments. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 24;99(30):e21151. doi: 10.1097/MD.00000000000021151.
62. Cantini F, Benucci M. Focus on biosimilar etanercept – bioequivalence and interchangeability. *Biologics*. 2018 Aug 30;12:87-95. doi: 10.2147/BTT.S126854. eCollection 2018.
63. Brouwer R, Kloster PMT, Masselink JB, Vonkeman HE. Continuous effectiveness and safety after a hospital-wide switch to adalimumab biosimilar: An observational study in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Dec;10(6):e01025. doi: 10.1002/prp2.1025.
64. Scrivo R, Castellani C, Manusco S, et al. Effectiveness of non-medical switch from adalimumab bio-originator to SB5 biosimilar and from ABP501 adalimumab biosimilar to SB5 biosimilar in patients with chronic inflammatory arthropathies: a monocentric observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Mar;41(3):613-619. doi: 10.55563/clinexprheumatol/bf00j9. Epub 2022 Jul 28.
65. Atzeni F, Gerratana E, Bongiovanni S, et al. Efficacy and Safety of Biosimilar and Originator Etanercept in Rheumatoid Arthritis Patients: Real-Life Data. *Isr Med Assoc J*. 2021 Jun;23(6):344-349.
66. Losinska K, Korkosz M, Pripp AH, Haugeberg G. Real-world experience of rituximab biosimilar GP2013 in rheumatoid arthritis patients naive to or switched from reference rituximab. *Rheumatol Int*. 2023 May;43(5):881-888. doi: 10.1007/s00296-023-05307-4. Epub 2023 Mar 16.
67. Avouac J, Molty A, Abitbol V, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr;47(5):741-748. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.002. Epub 2017 Oct 5.
68. Ascef BO, Matheus O, Almeida MO, et al. Impact of switching between reference biologics and biosimilars of tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta analysis. *Sci Rep*. 2023 Aug 22;13(1):13699. doi: 10.1038/s41598-023-40222-5.
69. Kim JW, Jung JY, Suh CH. Real-world observational study of biosimilars in inflammatory arthritis treatment: a systematic literature review. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Jan; 21(1):57-73. doi: 10.1080/14712598.2020.1812575. Epub 2020 Oct 16.
70. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, et al. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016 Oct 18;165(8):565-574. doi: 10.7326/M16-0428. Epub 2016 Aug 2.
71. Moots RJ, Curiale C, Petersel D, et al. Efficacy and Safety Outcomes for Originator TNF Inhibitors and Biosimilars in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Trials: A Systematic Literature Review. *BioDrugs*. 2018 Jun; 32(3):193-199. doi: 10.1007/s40259-018-0283-4.
72. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors and their biosimilars in patients with rheumatoid arthritis having an insufficient response to methotrexate : A network meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2023 Apr;82(3):248-255. doi: 10.1007/s00393-021-01041-z. Epub 2021 Jul 5.
73. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2017 May;79:4-16. doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.003. Epub 2017 Feb 13.
74. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open*. 2019 May 21;5(1):e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900. eCollection 2019.
75. Куликов АЮ, Серпик ВГ, Ли́ла АМ. Фармакоэкономическое обоснование переклечения пациентов с ревматическими заболеваниями с оригинальных генно-инженерных биологических препаратов на биосимиляры в условиях системы здравоохранения России. Современная ревматология. 2022;16(S3):1-17.
- [Kulikov AY, Serpik VG, Lila AM. Pharmacoeconomic rationale for switching patients with rheumatic diseases from original biologic disease-modifying antirheumatic drugs to biosimilars in context of the Russian healthcare system. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(S3):1-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2S-1-17.
76. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologics*. 2016 Jul;44(4):257-266. doi: 10.1016/j.biologics.2016.03.006. Epub 2016 Apr 23.
77. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-640.
- [Nasonov EL. Biosimilars n rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(6):628-640. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.07.2024/15.10.2024/22.10.2024

**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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

Чичасова Н.В <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

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

# Современные возможности инструментальной диагностики ранних стадий аваскулярного остеонекроза

Бялик В.Е.<sup>1</sup>, Макаров М.А.<sup>1</sup>, Бялик Е.И.<sup>1,2</sup>, Макаров С.А.<sup>1</sup>, Каратеев А.Е.<sup>1</sup>,  
Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>, Нестеренко В.А.<sup>1</sup>, Бялик А.А.<sup>1</sup>, Капитонов Д.В.<sup>1</sup>, Горелова А.И.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Аваскулярный остеонекроз (АОН) – распространенная патология, которая может развиваться в любом возрасте, чаще у молодых и трудоспособных людей. Заболевание приводит к быстрому разрушению и коллапсу субхондральной кости с последующим формированием вторичного остеоартрита пораженного сустава.

В обзоре представлены современные методы инструментальной диагностики АОН. Особое внимание уделено выявлению I стадии АОН. Обсуждается подход к ранней диагностике АОН, который может изменить ошибочное представление об отеке костной ткани как признаке, характерном только для АОН, улучшить дифференциацию заболевания с другими состояниями и результаты лечения.

**Ключевые слова:** аваскулярный остеонекроз; отек костной ткани; динамическая магнитно-резонансная перфузионная визуализация с контрастным усилением гадолинием.

**Контакты:** Валерий Евгеньевич Бялик; [DoctorBjalik@yandex.ru](mailto:DoctorBjalik@yandex.ru)

**Для ссылки:** Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Нестеренко ВА, Бялик АА, Капитонов ДВ, Горелова АИ. Современные возможности инструментальной диагностики ранних стадий аваскулярного остеонекроза. Современная ревматология. 2024;18(6):107–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-107-113

## Modern possibilities of instrumental diagnostics of early stages of avascular osteonecrosis

Bialik V.E.<sup>1</sup>, Makarov M.A.<sup>1</sup>, Bialik E.I.<sup>1,2</sup>, Makarov S.A.<sup>1</sup>, Karateev A.E.<sup>1</sup>,  
Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Nesterenko V.A.<sup>1</sup>, Bialik A.A.<sup>1</sup>, Kapitonov D.V.<sup>1</sup>, Gorelova A.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Avascular osteonecrosis (AON) is a common condition that can occur at any age, but more often in young and able-bodied people. The disease leads to rapid destruction and collapse of the subchondral bone with subsequent formation of secondary osteoarthritis of the affected joint.

The review presents modern methods of instrumental diagnostics of AON. Particular attention is paid to the detection of stage I AON. An approach to early diagnosis of AON is discussed that may change the misconception of viewing bone tissue edema as a sign characteristic only of AON and may improve differential diagnosis of the disease from other conditions and treatment outcomes.

**Keywords:** avascular osteonecrosis; bone tissue edema; dynamic magnetic resonance perfusion imaging with gadolinium contrast enhancement.

**Contact:** Valery Evgenievich Bjalik; [DoctorBjalik@yandex.ru](mailto:DoctorBjalik@yandex.ru)

**For reference:** Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Karateev AE, Lila AM, Nesterenko VA, Bialik AA, Kapitonov DV, Gorelova AI. Modern possibilities of instrumental diagnostics of early stages of avascular osteonecrosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):107–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-107-113

Аваскулярный остеонекроз (АОН) – заболевание, развивающееся под влиянием различных причин, приводящих к острой ишемии и гибели клеток локального участка кости, что вследствие ограниченных возможностей ремоделирования приводит к его коллапсу с развитием вторичного остеоартрита (ОА) пораженного сустава.

Наиболее часто при АОН страдают головка бедренной кости (ГБК; до 46,2% случаев), реже – мыщелки бедренной

и большеберцовой костей (16,4%), кости стопы (7,4%), головка плечевой кости (4,5%), кости запястья и кисти (1,6%), мыщелки плечевой кости и кости предплечья (0,2%). Мультифокальный АОН (>3 локализаций) развивается в 0,3% случаев [1].

Основная задача диагностики заключается в выявлении ранних стадий АОН (I–II), поскольку предполагается, что на этих этапах консервативное лечение и суставсберегающие

Таблица 1. Сравнение методов инструментальной диагностики АОН  
Table 1. Clinical characteristics of RA patients who underwent various hand surgery procedures

Метод	Визуализационные признаки в зависимости от стадии АОН			
	I	II	III	IV
Рентгенография	Нет изменений	Возможно локальное разрежение костной ткани	Склеротический ободок (знак полумесяца), кисты и разрежение костной ткани, импрессия суставной поверхности (субхондральные переломы костных балок, коллапс) без признаков вторичного ОА	Коллапс + признаки вторичного ОА (сужение суставной щели, краевые остеофиты, субхондральный склероз, разрушение противоположной суставной поверхности)
КТ	Нет изменений	Локальное разрежение костной ткани, уменьшение толщины костных трабекул	Локальные склеротические и кистозные участки с утолщением и склерозом трабекул, переломы субхондральной кости (коллапс)	То же, что и при III стадии + признаки вторичного ОА
ОФЭКТ/КТ	Фотопенический участок (отсутствие кровотока в локальном участке кости)	То же, что и при I стадии + признаки, характерные для КТ	Признаки, характерные для КТ	Признаки, характерные для КТ
ПЭТ/КТ	Фотопеническая область (отсутствие кровотока в локальном участке кости), окруженная участком усиленного кровотока	Уменьшение толщины костных трабекул внутри фотопенической области	Признаки, характерные для КТ	Признаки, характерные для КТ
МРТ	Локальный ОКТ различной интенсивности, возможен синовит	На T1 – «географическая карта», на T2 – знак двойной линии. Может сохраняться ОКТ, возможен синовит	Коллапс (переломы субхондральных костных балок внутри очага некроза и импрессия суставной поверхности на различную глубину) без признаков вторичного ОА. Возможен синовит	Коллапс + признаки вторичного ОА. Возможен синовит
Динамическая МРТ, усиленная контрастированием с гадолинием	Фотопеническая область (отсутствие кровотока внутри очага АОН), усиление кровотока по периферии очага некроза	То же, что и при обычной МРТ	То же, что и при обычной МРТ	То же, что и при обычной МРТ

**Примечание.** ОКТ – отек костной ткани.

операции могут быть эффективными и отдалить необходимость эндопротезирования.

Представляем обзор современных методов инструментальной диагностики АОН.

Ключевая роль в установлении диагноза АОН принадлежит инструментальным методам, которые положены в основу классификаций и определяют подходы к лечению в зависимости от стадии болезни (табл. 1).

Рентгенологическое исследование во многих случаях не способно выявлять болезнь на ранних стадиях. Чувствительность рентгенографии при распознавании ранних стадий АОН составляет 41% [2]. При поздних стадиях АОН на рентгенограмме визуализируются склеротический ободок (признак необратимости процессов в очаге некроза, характеризует начало коллапса), локальное разрежение кости (пороз и кисты) в пределах границ склеротического ободка, коллапс (вследствие переломов костных трабекул и резорбции кости в очаге некроза происходит импрессия суставной поверхности в сформировавшийся дефект), развитие вторичного ОА пораженного сустава [3, 4].

При компьютерной томографии (КТ) на ранних стадиях АОН может выявляться локальный гиподенсивный участок костной ткани (не является специфичным для АОН и может обнаруживаться, например, при остеопорозе [4, 5]). Основная роль КТ в диагностике АОН заключается в подтверждении или исключении коллапса, оценке глубины и протяженности очага некроза, что может повлиять на выбор метода лечения [6].

Радионуклидная диагностика АОН включает остеосцинтиграфию с технецием 99 (Tc<sup>99m</sup>), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, изолированную или совмещенную с компьютерной томографией (ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ с Tc<sup>99m</sup>) и позитронно-эмиссионную томографию с фторидом 18F, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [4, 7]. Остеосцинтиграфия с Tc<sup>99m</sup> позволяет выявить АОН уже через 2–3 дня после появления симптомов благодаря радионуклидной активности, отражающей активность кровотока и остеобластов. Очаг АОН визуализируется как фотопенический участок («холодное в горячем») [4, 7–9], поскольку не имеет кровоснабжения и радиофармпрепарат

(РФП) не попадает в него. В дальнейшем, по мере вставания новых сосудов и усиления активности остеобластов, область фотопении может уменьшаться («горячее поражение») [4, 9]. В случае небольшого очага АОН или его эксцентричного расположения обнаружить скинтиграфические изменения вокруг него крайне сложно, что связано с недостатками данного метода – плохим пространственным разрешением и невозможностью количественной оценки площади поражения [7]. В сравнительном исследовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) 1,5 Т и скинтиграфии для диагностики АОН чувствительность последней составляла 78%, специфичность – 75%, а точность установления диагноза – только 76% [10]. Поэтому скинтиграфия практически не применяется для диагностики АОН.

ОФЭКТ – метод трехмерной скинтиграфии, разработанный для преодоления плоскостных ограничений скинтиграфических изображений. Однако отсутствие анатомических деталей на изображениях часто затрудняет интерпретацию полученной информации [7]. Совмещение ОФЭКТ с КТ улучшает визуализацию анатомических деталей и делает этот метод высокоэффективным в диагностике АОН. На ранних стадиях АОН при сканировании ОФЭКТ виден аваскулярный фокус, который может быть пропущен при выполнении МРТ без контрастирования [7]. У пациентов с поздними стадиями все методы исследования, включающие КТ, позволяют обнаружить фокальные склеротические и кистозные участки с утолщением и склерозом трабекул, переломы субхондральной кости и сужение суставной щели [2]. Чувствительность ОФЭКТ при АОН, по данным В. D. Collier и соавт. [11], составляет 85%. При использовании ОФЭКТ высокого разрешения чувствительность достигает 97% [2]. J.S. Ryu и соавт. [12] сравнили диагностическую ценность ОФЭКТ и МРТ у пациентов с АОН, перенесших трансплантацию почки: чувствительность ОФЭКТ была 100%, а МРТ – 66%. W.H. Luk и соавт. [13] при сопоставлении диагностической ценности ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ выяснили, что при оценке результатов исследования специалистами – рентгенологами – чувствительность методов составила 100%, специфичность – 82,4 и 88,2%, точность диагноза – 87,5 и 91,7%, что свидетельствует о больших диагностических возможностях ОФЭКТ/КТ.

ПЭТ/КТ – технология молекулярной визуализации, сочетающая в себе функциональную и анатомическую визуализацию поперечного сечения, она может ограничиваться одной анатомической областью или применяться для исследования всего тела [14]. Фторид  $^{18}\text{F}$  имеет тот же механизм действия, что и  $\text{Tl}^{99\text{m}}$ , но характеризуется более высокой проникаемостью капилляров, быстрее выводится из крови и в 2 раза сильнее поглощается костной тканью [7, 14]. ПЭТ имеет лучшее пространственное разрешение, поэтому позволяет обнаруживать патологические очаги размером от 5 мм, тогда как ОФЭКТ – от 10 мм. Выявляемые при ПЭТ/КТ признаки АОН включают: фотопеническую область, окруженную зонами реактивного повышения захвата фторида  $\text{F}18$ , потерю толщины костных трабекул в центре очага АОН (картина, напоминающая по форме звезду) на ПЭТ, а также горизонтальный субхондральный перелом, субхондральный склероз и кисты, потерю контуров ГБК и сужение суставной щели на КТ [7, 15]. Диагностику АОН с помощью ПЭТ/КТ посвящен ряд публикаций, в частности описание клинического случая [15] и сравнительное исследование диагностической

ценности ПЭТ/КТ и МРТ [7]. В последней работе было показано, что при использовании ПЭТ/КТ у пациентов с АОН чувствительность, специфичность и точность диагностики достигали 100%, а при применении МРТ чувствительность составляла 96,5%, специфичность – 100% и точность диагностики – 98,03%. Соответствие между методами исследования – 96,07%. К преимуществам ПЭТ/КТ относятся возможность одномоментного исследования нескольких суставов (при подозрении на несколько очагов АОН) без увеличения стоимости исследования, возможность выполнения исследования у пациентов с противопоказаниями к МРТ (наличие кардиостимуляторов, клаустрофобии, ферромагнитных имплантатов) и ортопедическими имплантатами (искажение изображения при МРТ), а также количественное определение поглощения РФП, которое теоретически можно использовать в прогностических целях. Недостатком метода является его высокая стоимость [7].

МРТ считается «золотым стандартом» диагностики ранних стадий АОН [6]. Диагностический протокол МРТ включает сагиттальные T1- и T2-взвешенные спин-эхо, а также короткие изображения восстановления-инверсия T1 с подавлением сигнала от жировой ткани (short T1 inversion recovery, STIR) [6, 16]. В режиме STIR можно визуализировать ОКТ эпифиза (*I стадия*), который не является специфическим признаком АОН [6, 16–18], но позволяет его заподозрить. ОКТ может сохраняться на поздних стадиях заболевания и сопровождается большей интенсивностью боли, чем у пациентов без ОКТ [6, 19]. Независимо от стадии АОН, ОКТ может захватывать эпифиз и распространяться на метафиз и сопряжен с внутрисуставным выпотом, который выявляется более чем в 50% случаев (частота выпота увеличивается по мере прогрессирования болезни и при III стадии достигает 92%) [19, 20]. При *II стадии* АОН определяется низкой интенсивности сигнал на T1-изображениях и промежуточной или высокой интенсивности сигнал на T2-изображениях от жизнеспособных тканей. Участок АОН остается гипоинтенсивным на T1- и T2- изображениях [16]. Другим типичным признаком, наблюдающимся у 65–85% пациентов со II стадией АОН, является знак двойной линии на T2-изображениях. Он представляет собой «демаркационную линию», отделяющую жизнеспособную кость от зоны некроза, характеризуется внешним ободком низкой интенсивности (соответствует склерозированной кости) и внутренним ободком высокой интенсивности (соответствует васкуляризированной грануляционной ткани или хондроидной метаплазии) [6, 16]. На T1-изображениях можно визуализировать так называемую географическую карту, отграничивающую зону АОН и имеющую серповидную, кольцевидную, змеевидную или клиновидную форму в зависимости от глубины, направления и протяженности очага некроза [6]. Признаком *III стадии* АОН являются субхондральные переломы, визуализирующиеся при МРТ в виде гладких линий, вогнутых к суставной поверхности, с низкой интенсивностью сигнала на T1-изображениях. Линия перелома может иметь несколько уровней интенсивности сигнала на T2-изображениях вследствие скопления жидкости или газа. Может присутствовать отек здоровых участков костной ткани, прилежащих к линии субхондрального перелома [6, 16]. При коллапсе можно выявить грубые дефекты субхондральной кости с краями различной формы, потерю конгруэнтности суставных поверхностей, к которым в последующем присоединяются признаки вторичного ОА:

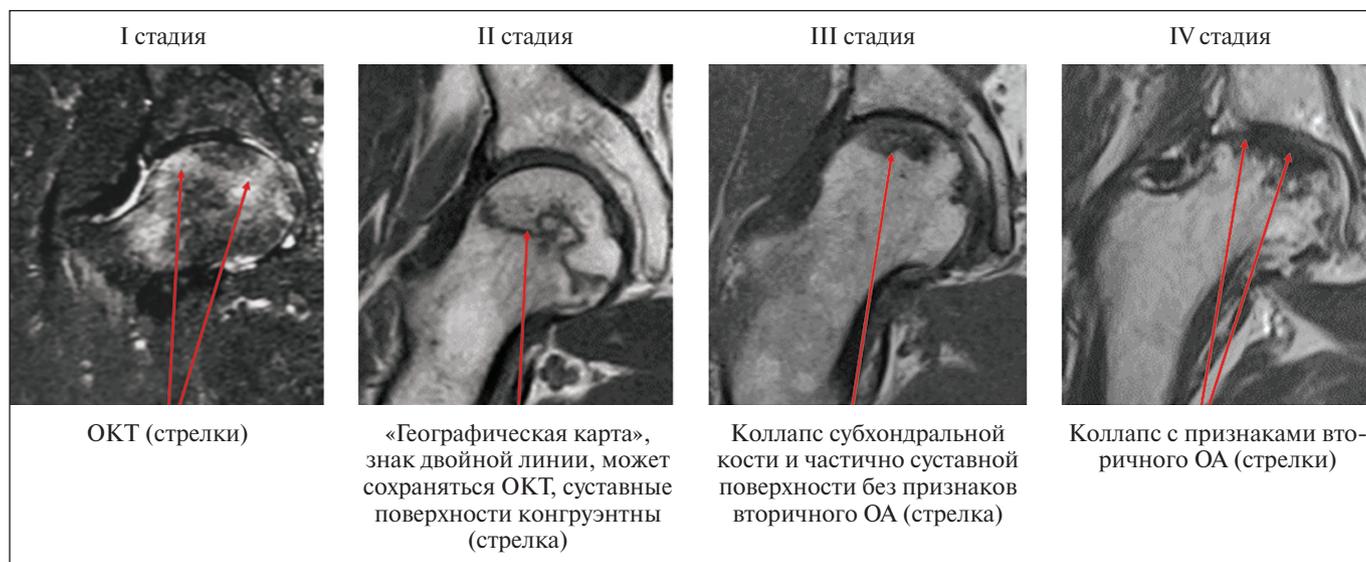


Рис. 1. Стадии АОН на МРТ-изображениях  
 Fig. 1. AON stages on MRI

сужение суставной щели, субхондральный склероз, остеофиты, что характерно для IV стадии АОН. Примеры МРТ-изображений в зависимости от стадии АОН представлены на рис. 1.

МРТ имеет ключевое значение в диагностике ранних стадий АОН, позволяет количественно оценить площадь поражения и лежит в основе современной классификации АОН ГБК ARCO (Association Research Circulation Osseus – Ассоциация по исследованию костного кровообращения), используется для дифференциальной диагностики, выбора тактики лечения и прогнозирования исходов болезни [3, 6, 16]. Классификации АОН описаны во многих статьях и подробно проанализированы в зарубежной литературе [3, 21]. Поскольку наиболее часто АОН поражает ГБК, для этой локализации были разработаны количественные и специфические классификации, тогда как для других локализаций подобных классификаций не существует.

АОН II–IV стадии имеет характерные МРТ-признаки, позволяющие отличить его от других заболеваний, поэтому дифференциальная диагностика целесообразна на стадии ОКТ. Последний является неспецифическим симптомом патологических состояний, классифицированных по этиологическому принципу [22] (табл. 2). Существуют другие классификации ОКТ, в которые наряду с метаболическими заболеваниями включены подагра и пирофосфатная артропатия [23, 24].

ОКТ впервые был описан А.Д. Уилсон и соавт. [25] в 1988 г. как гиперинтенсивный сигнал на Т2-магнитно-резонансных (МР) изображениях у пациентов с транзиторным остеопорозом. В настоящее время термин «отек костной ткани» объединяет разные клинические состояния с одинаковой МР-картиной, но разными гистопатологическими признаками, патогенетическими механизмами и прогнозом лечения [17].

Таблица 2. Этиологическая классификация ОКТ  
 Table 2. Etiological classification of edema of the bone tissue (EBT)

Этиология	При каких состояниях встречается
Травматическая	Травматический ОКТ (ушибы), микроперелом/перелом на фоне остеопороза или без него, постоперационный ОКТ (например, после хондропластики), комплексный регионарный болевой синдром 1-го типа
Септическая	Остеомиелит, септический артрит
Первично-воспалительная	Ревматические болезни: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, энтезит, хронический небактериальный остеомиелит
Механическая и дегенеративная	ОА, тендинопатии, остеохондральные/хондральные повреждения, стрессовые переломы, нестабильность сустава
Неопластическая	Первичные или вторичные доброкачественные или злокачественные опухоли костей
Ишемическая	АОН
Неврологическая	Нейроостеоартропатия Шарко
Метаболическая	Первичный или вторичный остеопороз, остеопатия
Диагноз исключения	Синдром ОКТ (транзиторный остеопороз)

ОКТ является обратимым процессом, имеющим симптомы, сходные с таковыми АОН (локальная боль и ограничение движений в пораженном суставе). Естественное течение ОКТ включает три фазы: начальную (до 1 мес), плато (1–2 мес) и регресса (до 6 мес) [26]. Причины, приводящие к развитию ОКТ, и суть данного процесса изучены недостаточно. Статистических данных о частоте трансформации ОКТ в АОН в литературе мы не встретили.

Известно, что отек, видимый на МРТ-изображениях, гистологически отеком не является (часто обнаруживаются фиброз, лимфоцитарная инфильтрация, усиленная васкуляризация, сниженная минерализация кости [17, 23]), что связывают с замещением нормального жирового костного мозга более богатыми водой клетками и тканями [27]. Поэтому некоторые исследователи предлагают термин «отек костного мозга» заменить термином «повреждение костного мозга» [18, 28].

При гистологическом изучении костного мозга при обычном и транзитном остеопорозе выявлены диффузные и пятнистые участки интерстициального отека между остатками элементов костномозговой ткани в межтрабекулярных пространствах и расширенных костномозговых синусах в сочетании с разрушением жировых клеток, регенерацией фиброваскулярных сосудов или несколькими признаками, проявляющимися в области ОКТ. Костные трабекулы в этих местах живые, с признаками усиленного костеобразования, несмотря на сниженную минеральную плотность, что объясняет спонтанную обратимость данного процесса [29, 30].

ОКТ у пациентов с усталостными субхондральными переломами (subchondral insufficiency fracture) ГБК гистологически представляет собой участок линейной формы беловато-серой ткани под хрящевым лоскутом и состоит из костной мозоли, грануляционной ткани и вновь образованного хряща. При этом во всей ГБК определяются тонкие несвязанные костные трабекулы, свидетельствующие о нарушении костной структуры [31].

При ушибе кости гистологическое исследование выявляет гиперемии и микропереломы костных балок [32].

При биопсии и иммуногистохимическом анализе ОКТ при ревматоидном артрите определяются усиление васкуляризации и формирование воспалительного лимфоцитарного инфильтрата [27, 33]. Гистологическое изучение энтезитов

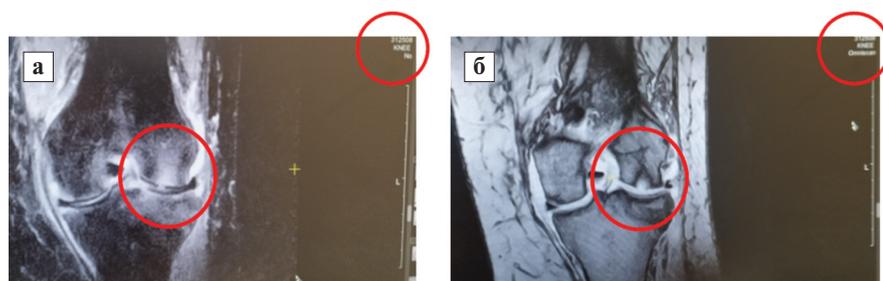
при анкилозирующем спондилите обнаружило усиление васкуляризации, клеточную инфильтрацию макрофагами, CD3+ и CD8+ Т-клетками [34].

Гистологическими признаками АОН являются кровоизлияния в очаге некроза различной давности, детрит, потеря кровеносных элементов, потеря ядер и микровезикулярное изменение адипоцитов костного мозга [35, 36]. Гибель остеоцитов обнаруживается через 4–6 нед в виде пустых лакун в костных трабекулах [37].

Следовательно, различные по происхождению и гистологическим признакам состояния на МРТ-изображениях выглядят как ОКТ. Провести дифференциальную диагностику позволяет подробное изучение жалоб и анамнеза больного в сочетании с соответствующими анализами крови. Однако принципиальным остается вопрос: можно ли с помощью МРТ дифференцировать развивающийся АОН от других патологических состояний на стадии ОКТ?

МРТ с контрастированием гадолинием позволяет оценить количественно поток плазмы (ПП) и среднее время транзита (СВТ) и получить карты перфузии с высоким пространственным разрешением (динамическая трехмерная последовательность градиент-эхо с контрастным усилением), что ранее доказало свою эффективность в диагностике первичных опухолей, метастазов и переломов тел позвонков [38–40]. Гадолиний – МР-контрастное вещество с парамагнетическими свойствами, по структуре схожее с ионами  $Ca^{2+}$ . Гадолиний-содержащие контрастные препараты сокращают время T1- (продольной) и T2- (поперечной) релаксации соседних протонов воды, увеличивая контрастность T1- и T2-изображений [41–43]. Контрастные вещества на основе гадолиния длительно персистируют в сосудистом русле, позволяют оценивать артериальную и венозную фазы прохождения контрастного препарата, вычислять скорость его элиминации из исследуемого органа [41–43]. Т. Geith и соавт. [44] изучили артериальную и венозную фазы у пациентов с транзитным остеопорозом и АОН на аппарате МРТ мощностью в 3Т и обнаружили при транзитном остеопорозе удлиненную область субхондрального ускоренного ПП (приток контрастного вещества) и замедленного СВТ (выведения), окруженную участком удлиненного СВТ и замедленного ПП. В субхондральном очаге АОН приток контрастного препарата был замедленным или отсутствовал вовсе, как и его выведение, а в окружающей

здоровой кости определялись усиленный приток и умеренное выведение контрастного препарата. Различия в очаге АОН были статистически значимыми при сравнении с транзитным остеопорозом. Аналогичные результаты были получены другими исследователями с помощью динамической МР-перфузионной визуализации с контрастным усилением гадолинием при дифференциальной диагностике АОН от ОКТ иного генеза. Эти исследования проводились на аппаратах МРТ мощностью в 0,5 Т [45] и 1,5 Т [46], что не снижало ценности полученных результатов. Пример выполнения динамической МР-перфузионной визуализации с контрастным уси-



**Рис. 2.** Обычная МРТ (а) и динамическая МР-перфузионная визуализация с контрастным усилением гадолинием (б) у пациентки с ОКТ, у которой подтверждена I стадия АОН наружного мыщелка бедренной кости. Обе томограммы выполнены в один день

**Fig. 2.** Conventional MRI (a) and dynamic gadolinium-enhanced MR perfusion imaging (b) in a patient with EBT diagnosed with stage I AON of the lateral femoral condyle. Both scans were performed on the same day

лением гадолинием из нашей клинической практики представлено на рис. 2.

Динамическая МР-перфузионная визуализация с контрастным усилением гадолинием по информативности сопоставима с ПЭТ/КТ (зона ишемии характеризуется снижением или отсутствием накопления контрастного вещества и его усилением при воспалительных явлениях), имеет преимущество благодаря меньшей стоимости исследования и использованию безопасного (отсутствие радиоактивности) контрастного вещества, что делает данный метод приоритетным в диагностике I стадии АОН. Для оценки чувствительности, специфичности и точности диагностики с помощью данного метода требуются клинические исследования и накопление доказательной базы.

### Заклучение

1. Стандартная рентгенография и КТ не дают однозначной информации о наличии у пациентов ранних стадий АОН.

2. Существует множество причин для развития ОКТ. Статистические данные о частоте трансформации ОКТ в АОН отсутствуют. В связи с этим, по мнению авторов, утверждение, что ОКТ соответствует I стадии АОН, вызывает сомнение и требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

3. Динамическая МР-перфузионная визуализация с контрастным усилением гадолинием, в отличие от стандартной МРТ, дает возможность проводить грамотную дифференциальную диагностику и отличать I стадию АОН от ОКТ другой этиологии.

### Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int*. 2019 May; 30(5):965-973. doi: 10.1007/s00198-018-04826-2. Epub 2019 Jan 9.
- Lee MJ, Corrigan J, Stack JP, Ennis JT. A comparison of modern imaging modalities in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Radiol*. 1990 Dec;42(6):427-32. doi: 10.1016/s0009-9260(05)80900-6.
- Steinberg ME, Steinberg DR. Classification systems for osteonecrosis: an overview. *Orthop Clin North Am*. 2004 Jul;35(3):273-83, vii-viii. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.005.
- Chen Y, Miao Y, Liu K, et al. Evolutionary course of the femoral head osteonecrosis: Histopathological – radiologic characteristics and clinical staging systems. *J Orthop Translat*. 2021 Aug 16;32:28-40. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.004. eCollection 2022 Jan.
- Ахтямов ИФ, Закиров РХ, Лобашов ВВ. Современные методы визуализации в диагностике остеонекроза головки бедренной кости. Вестник современной клинической медицины. 2014;7(2):29-39. [Akhtyamov IF, Zakirov RK, Lobashov VV. Current methods of visualization and diagnostic of avascular necrosis of hip. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2014;7(2): 29-39. (In Russ.)].
- Manenti G, Altobelli S, Pugliese L, Tarantino U. The role of imaging in diagnosis and management of femoral head avascular necrosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015 Jan-Apr;12(Suppl 1):31-8. doi: 10.11138/cmbm/2015.12.3s.031. Epub 2016 Apr 7.
- Gayana S, Bhattacharya A, Sen RK, et al. F-18 fluoride positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of avascular necrosis of the femoral head: Comparison with magnetic resonance imaging. *Indian J Nucl Med*. 2016 Jan-Mar;31(1):3-8. doi: 10.4103/0972-3919.172337.
- Ruland LJ<sup>3rd</sup>, Wang GJ, Teates CD, et al. A comparison of magnetic resonance imaging to bone scintigraphy in early traumatic ischemia of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Dec;(285):30-4.
- Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol*. 2007 Jul;63(1):16-28. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.03.019. Epub 2007 Jun 6.
- Beltran J, Burk JM, Herman LJ, et al. Avascular necrosis of the femoral head: early MRI detection and radiological correlation. *Magn Reson Imaging*. 1987;5(6):431-42. doi: 10.1016/0730-725x(87)90377-8.
- Collier BD, Carrera GF, Johnson RP, et al. Detection of femoral head avascular necrosis in adults by SPECT. *J Nucl Med*. 1985 Sep;26(9):979-87.
- Ryu JS, Kim JS, Moon DH, et al. Bone SPECT is more sensitive than MRI in the detection of early osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Nucl Med*. 2002 Aug;43(8):1006-11.
- Luk WH, Au-Yeung AW, Yang MK. Diagnostic value of SPECT versus SPECT/CT in femoral avascular necrosis: preliminary results. *Nucl Med Commun*. 2010 Nov;31(11): 958-61. doi: 10.1097/MNM.0b013e32833e7732.
- Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for sodium 18F-fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J Nucl Med*. 2010 Nov;51(11):1813-20. doi: 10.2967/jnumed.110.082263.
- Gayana S, Bhattacharya A, Kashyap R, et al. (18)F-fluoride PET/CT in avascular necrosis of the femoral head. *Clin Nucl Med*. 2013 Jun;38(6):e265-6. doi: 10.1097/RLU.0b013e318266d036.
- Saini A, Saifuddin A. MRI of osteonecrosis. *Clin Radiol*. 2004 Dec;59(12):1079-93. doi: 10.1016/j.crad.2004.04.014.
- Manara M, Varenna M. A clinical overview of bone marrow edema. *Reumatismo*. 2014 Jul 28;66(2):184-96. doi: 10.4081/reumatismo.2014.790.
- Kon E, Ronga M, Filardo G, et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jun;24(6):1797-814. doi: 10.1007/s00167-016-4113-2. Epub 2016 Apr 13.
- Huang GS, Chan WP, Chang YC, et al. MR imaging of bone marrow edema and joint effusion in patients with osteonecrosis of the femoral head: relationship to pain. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Aug;181(2):545-9. doi: 10.2214/ajr.181.2.1810545.
- Koo KH, Ahn IO, Kim R, et al. Bone marrow edema and associated pain in early stage osteonecrosis of the femoral head: prospective study with serial MR images. *Radiology*. 1999 Dec;213(3):715-22. doi: 10.1148/radiology.213.3.r99dc06715.
- Lee GC, Steinberg ME. Are we evaluating osteonecrosis adequately? *Int Orthop*. 2012 Dec;36(12):2433-9. doi: 10.1007/s00264-012-1658-7. Epub 2012 Sep 26.
- Baumbach SF, Pfahler V, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. How We Manage Bone Marrow Edema—An Interdisciplinary Approach. *J Clin Med*. 2020 Feb 18;9(2):551. doi: 10.3390/jcm9020551.
- Eriksen EF, Ringe JD. Bone marrow lesions: a universal bone response to injury? *Rheumatol Int*. 2012 Mar;32(3):575-84. doi: 10.1007/s00296-011-2141-2. Epub 2011 Sep 8.
- Starr AM, Wessely MA, Albastaki U, et al. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. *Acta Radiol*. 2008 Sep;49(7):771-86. doi: 10.1080/02841850802161023.
- Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, Totty WG. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? *Radiology*. 1988 Jun; 167(3):757-60. doi: 10.1148/radiology.167.3.3363136.
- Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun*. 2020 Jun;110:102460. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102460. Epub 2020 Apr 16.
- Schett G. Bone marrow edema. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Feb;1154:35-40. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04383.x.
- Berg VBC, Lecouvet FE, Koutassisoff S, et al. Bone marrow edema of the femoral head and transient osteoporosis of the hip. *Eur J*

- Radiol.* 2008 Jul;67(1):68-77. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.01.061. Epub 2008 May 12.
29. Plenk H Jr, Hofmann S, Eschberger J, et al. Histomorphology and bone morphology of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Jan; (334):73-84.
30. Berger CE, Kröner AH, Kristen KH, et al. Transient bone marrow edema syndrome of the knee: clinical and magnetic resonance imaging results at 5 years after core decompression. *Arthroscopy.* 2006 Aug;22(8):866-71. doi: 10.1016/j.arthro.2006.04.095.
31. Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: histopathologic correlation with MRI. *Skeletal Radiol.* 2001 May;30(5):247-54. doi: 10.1007/s002560100348.
32. Newberg AH, Wetzner SM. Bone bruises: their patterns and significance. *Semin Ultrasound CT MR.* 1994 Oct;15(5):396-409. doi: 10.1016/s0887-2171(05)80006-x.
33. Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 Apr;27(4):497-501. doi: 10.1007/s10067-007-0790-z. Epub 2007 Nov 27.
34. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun;54(6):1805-13. doi: 10.1002/art.21907.
35. Bauer TW, Stulberg BN. The histology of osteonecrosis and its distinction from histologic artifacts. In: Bone Circulation and Vascularization in Normal and Pathological Conditions. 1993. P. 283-292.
36. Saito S, Inoue A, Ono K. Intramedullary haemorrhage as a possible cause of avascular necrosis of the femoral head. The histology of 16 femoral heads at the silent stage. *J Bone Joint Surg Br.* 1987 May;69(3):346-51. doi: 10.1302/0301-620X.69B3.3584182.
37. Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implication: I. Tissue biology. *Clin Orthop Relat Res.* 1979 Jan-Feb;(138):284-309.
38. Van der Woude HJ, Verstraete KL, Hogenboom PC, et al. Musculoskeletal tumors: does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? *Radiology.* 1998 Sep;208(3):821-8. doi: 10.1148/radiology.208.3.9722866.
39. Mouloupoulos LA, Maris TG, Papanikolaou N, et al. Detection of malignant bone marrow involvement with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Ann Oncol.* 2003 Jan;14(1):152-8. doi: 10.1093/annonc/mdg007.
40. Hawighorst H, Libicher M, Knopp MV, et al. Evaluation of angiogenesis and perfusion of bone marrow lesions: role of semiquantitative and quantitative dynamic MRI. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Sep;10(3):286-94. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(199909)10:3<286::aid-jmri9>3.0.co;2-n.
41. Xiao YD, Paudel R, Liu J, et al. MRI contrast agents: Classification and application (Review). *Int J Mol Med.* 2016 Nov;38(5):1319-1326. doi: 10.3892/ijmm.2016.2744. Epub 2016 Sep 21.
42. Kim HK, Lee GH, Chang Y. Gadolinium as an MRI contrast agent. *Future Med Chem.* 2018 Mar 1;10(6):639-661. doi: 10.4155/fmc-2017-0215. Epub 2018 Feb 7.
43. Costelloe CM, Amini B, Madewell JE. Risks and Benefits of Gadolinium-Based Contrast-Enhanced MRI. *Semin Ultrasound CT MR.* 2020 Apr;41(2):170-182. doi: 10.1053/j.sult.2019.12.005. Epub 2019 Dec 10.
44. Geith T, Niethammer T, Milz S, et al. Transient Bone Marrow Edema Syndrome versus Osteonecrosis: Perfusion Patterns at Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging with High Temporal Resolution Can Allow Differentiation. *Radiology.* 2017 May;283(2):478-485. doi: 10.1148/radiol.2016152665. Epub 2016 Dec 1.
45. Chan WP, Liu YJ, Huang GS, et al. Relationship of idiopathic osteonecrosis of the femoral head to perfusion changes in the proximal femur by dynamic contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Mar;196(3):637-43. doi: 10.2214/AJR.10.4322.
46. Mueller D, Schaeffeler C, Baum T, et al. Magnetic resonance perfusion and diffusion imaging characteristics of transient bone marrow edema, avascular necrosis and subchondral insufficiency fractures of the proximal femur. *Eur J Radiol.* 2014 Oct;83(10):1862-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.07.017. Epub 2014 Jul 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
26.04.2024/12.08.2024/21.08.2024

#### 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.

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>  
Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>  
Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>  
Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>  
Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>  
Бялик А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>  
Капитонов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-0454-0974>  
Горелова А.И. <https://orcid.org/0009-0009-5068-3536>

# Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрите и неспецифической боли в спине: основные положения по эффективному и безопасному применению (междисциплинарный консенсус)

Лиля А.М.<sup>1,2</sup>, Загородний Н.В.<sup>3</sup>, Алексеева Л.И.<sup>1,2</sup>, Афанасьев В.В.<sup>4</sup>,  
Бутранова О.И.<sup>3</sup>, Гурьева И.В.<sup>2,5</sup>, Искра Д.А.<sup>6</sup>, Каратеев А.Е.<sup>1</sup>, Минасов Т.Б.<sup>7</sup>,  
Рачин А.П.<sup>8</sup>, Таскина Е.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>5</sup>ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России, Москва;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; <sup>8</sup>Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва

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

<sup>3</sup>Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; <sup>4</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>5</sup>Россия, 127486, Москва, ул. Ивана Сусанина, 3; <sup>6</sup>Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>7</sup>Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; <sup>8</sup>Россия, 119361, Москва, ул. Большая Очаковская, 12

Междисциплинарным советом ведущих специалистов представлены рекомендации для эффективного и безопасного применения в общей амбулаторной практике нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите и неспецифической боли в спине.

**Ключевые слова:** междисциплинарный консенсус; нестероидные противовоспалительные препараты; рекомендации по безопасному и эффективному применению.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Для ссылки:** Лиля АМ, Загородний НВ, Алексеева ЛИ, Афанасьев ВВ, Бутранова ОИ, Гурьева ИВ, Искра ДА, Каратеев АЕ, Минасов ТБ, Рачин АП, Таскина ЕА. Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрите и неспецифической боли в спине: основные положения по эффективному и безопасному применению (междисциплинарный консенсус). Современная ревматология. 2024;18(6):114–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-114-123

## ***Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and non-specific back pain: basic provisions for effective and safe use (Interdisciplinary consensus)***

***Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Zagorodniy N.V.<sup>3</sup>, Alekseeva L.I.<sup>1,2</sup>, Afanasyev V.V.<sup>4</sup>, Butranova O.I.<sup>3</sup>, Guryeva I.V.<sup>2,5</sup>, Iskra D.A.<sup>6</sup>, Karatayev A.E.<sup>1</sup>, Minasov T.B.<sup>7</sup>, Rachin A.P.<sup>8</sup>, Taskina E.A.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; <sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; <sup>5</sup>Federal Bureau of Medical and Social Expertise of the Ministry of Labor of Russia, Moscow; <sup>6</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; <sup>7</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa;

<sup>8</sup>National Association of Comorbid Neurology Experts, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow 117198, Russia; <sup>4</sup>41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia;

<sup>5</sup>3, Ivan Susanin Street, Moscow 127486, Russia; <sup>6</sup>2, Litovskaya Street, Saint-Petersburg 194100, Russia;

<sup>7</sup>3, Lenin Street, Ufa 450008, Russia; <sup>8</sup>12, Bolshaya Ochakovskaya Street, Moscow 119361, Russia

*The interdisciplinary council of leading experts has presented recommendations for the effective and safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis and non-specific back pain in general outpatient practice.*

**Keywords:** interdisciplinary consensus; non-steroidal anti-inflammatory drugs; recommendations for safe and effective use.

**Contact:** Andrey Evgenievich Karateyev; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**For reference:** Lila AM, Zagorodniy NV, Alekseeva LI, Afanasyev VV, Butranova OI, Guryeva IV, Iskra DA, Karateyev AE, Minasov TB, Rachin AP, Taskina EA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and non-specific back pain: basic provisions for effective and safe use (Interdisciplinary consensus). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):114–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-114-123

### Основные положения

1. Эффективный контроль боли следует рассматривать как первоочередное направление терапии болезней костно-мышечной системы (БКМС), таких как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС).

2. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным классом медикаментов, которые используются для лечения острой и контроля хронической боли при ОА и НБС.

3. Инъекционные формы НПВП целесообразно применять для купирования острой выраженной боли при ОА и НБС.

4. Локальные формы НПВП (ЛФН) эффективны и безопасны, их можно рекомендовать пациентам с ОА и НБС, в том числе имеющим серьезную коморбидную патологию.

5. При назначении НПВП для лечения ОА и НБС обязательно следует учитывать риск развития неблагоприятных реакций (НР). Вероятность их возникновения увеличивается при использовании высоких доз НПВП или при увеличении длительности лечения.

6. Повышение эффективности и безопасности терапии НПВП возможно путем комбинации инъекционных или таблетированных форм с топическими формами препарата, при этом целесообразно комбинировать системные и локальные формы одного и того же действующего вещества.

7. Теноксикам – неселективный НПВП (нНПВП) с высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом и благоприятным профилем безопасности, что обосновывает его применение при ОА и НБС.

8. Отличительной чертой теноксикама, обеспечивающей выраженность его анальгетического и противовоспалительного эффекта, является возможность воздействия не только на циклооксигеназу (ЦОГ) 2, как у других НПВП, но и непосредственно на синтез основного медиатора боли – простагландина (ПГ) E<sub>2</sub> – за счет подавления активности матриксной ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазы.

9. Преимущество теноксикама заключается в возможности комплексного использования локальной и системных форм, а также перехода от парентерального применения к пероральному в зависимости от динамики интенсивности боли.

БКМС – основная причина развития хронической боли, источник страданий, ухудшения качества жизни и утраты трудоспособности миллионов людей. Согласно данным Росстата, на 2022 г. общее число пациентов с БКМС достигло 18 млн 864 тыс. [1]. К наиболее частым нозологическим формам БКМС относятся ОА коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов, острая и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), а также патология околоуставных мягких тканей (ПОМТ) [2–4].

Распространенность ОА в мире составляет около 7%, что, по данным исследования глобального бремени болезней за 2019 г., соответствует 527 млн случаев ОА различной локализации, из которых 60,5% представлены ОА КС [5]. Частота хронической НБС достигает 6,97 случаев на 100 пациентов, а абсолютное число лиц с данным заболеванием – 568 млн [6]. Самое частое проявление ПОМТ – хроническая боль в плече, которая отмечается у 1,3% жителей Земли и по частоте занимает 3-е место после НБС и ОА КС [7].

По современным представлениям, лечение БКМС должно носить комплексный, мультимодальный характер и включать применение анальгетических препаратов (НПВП, опиоидов, парацетамола), миорелаксантов, антидепрессантов и антиконвульсантов; локальную инъекционную терапию (с применением глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты, обогащенной тромбоцитами плазмы и др.); симптоматические средства замедленного действия; нефармакологические методы, физическую и социальную реабилитацию [2, 8–10].

### Эффективный контроль боли следует рассматривать как первоочередное направление терапии БКМС.

#### Комментарий

Боль – основное проявление БКМС. Ее развитие связано с комплексом патологических процессов – повреждением и некролизом клеток скелетно-мышечной системы, воспалением, мышечным гипертонусом, дегенеративными изменениями (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическая ossification), нарушениями биомеханики, дисфункцией ноцицептивной системы и психоэмоциональными проблемами [2, 10–12].

Выраженность боли коррелирует с нарушениями функции, сна и снижением качества жизни. Важно помнить, что хроническая боль представляет серьезную угрозу не только для здоровья, но и для жизни пациента. Она способствует развитию нейроэндокринных и психоэмоциональных нарушений, тем самым повышая риск прогрессирования коморбидных заболеваний, прежде всего болезней сердечно-сосудистой системы (ССС) [2, 10–13].

Это определяет увеличение частоты угрожающих жизни кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ОА и НБС. Так, по данным метаанализа 25 исследований, хроническая боль ассоциировалась со статистически значимым повышением риска гибели пациентов от кардиоваскулярных причин: отношение шансов (ОШ) – 1,20 (95% доверительный интервал, ДИ 1,05–1,36). Особенно явной была связь с заболеваниями сердца: ОШ – 1,73 (95% ДИ 1,42–2,04) и цереброваскулярной патологией: ОШ – 1,81 (95% ДИ 1,51–2,10) [14]. Метаанализ

7 исследований продемонстрировал увеличение вероятности летального исхода у пациентов с ОА: ОШ – 1,18 (95% ДИ 1,08–1,28). При этом отмечалось существенное повышение риска смерти вследствие заболеваний ССС: ОШ – 1,21 (95% ДИ 1,10–1,34) [15]. Важные данные были представлены в метаанализе 6 когортных исследований (n=10 723), выполненном К.М. Leyland и соавт. [16]. Было показано, что у лиц, имеющих только рентгенологические признаки ОА, риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений не изменялся: ОШ – 1,03 (95% ДИ 0,83–1,28), однако он был существенно выше при сочетании рентгенологических признаков ОА и суставной боли: ОШ – 1,37 (95% ДИ 1,22–1,54).

По данным Национального опроса о состоянии здоровья, проведенного в 2016–2018 г. в США (n=26 926), частота патологии ССС у лиц с хронической НБС оказалась на 58% выше, чем в популяции [17].

Эти данные служат серьезным основанием для проведения активной обезболивающей терапии при БКМС. Следует также учитывать, что эффективный контроль боли существенно снижает выраженность функциональных нарушений и улучшает качество жизни, что показано, в частности, для ОА кистей и крупных суставов, НБС, а также постгерпетической невралгии [18–22].

**НПВП являются основным классом препаратов, которые используются для лечения острой и контроля хронической боли при ОА и НБС.**

#### *Комментарий*

НПВП представляют собой класс лекарственных препаратов, основной механизм действия которых связан с блокадой ЦОГ и подавлением синтеза ПГН<sub>2</sub> – метаболита предшественника ПГН<sub>2</sub>, важнейшего медиатора боли и воспаления. НПВП оказывают обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, что позволяет эффективно устранять основные симптомы БКМС [23].

Снижение синтеза ПГН<sub>2</sub> в области патологического процесса не только уменьшает интенсивность боли, но и способно влиять на ряд других патологических процессов, определяющих прогрессирование БКМС. Так, НПВП замедляют развитие неоангиогенеза (за счет снижения эффекта сосудистого эндотелиального фактора роста), гетеротопической оссификации (за счет влияния на костные морфогенетические пептиды) и нейропластических процессов (за счет подавления периферической и центральной сенситизации) [24–26].

Обезболивающее и противовоспалительное действие НПВП при ОА доказано в метаанализе 192 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (n=102 829). Как показали результаты данной работы, НПВП оказались эффективнее плацебо, опиоидов и высоких доз парацетамола [27].

Результаты применения НПВП при острой и хронической НБС представлены в масштабном исследовании Кохрановского общества, в котором обобщаются данные 7 метаанализов, посвященных оценке эффективности консервативной терапии при этой патологии. Общее число оцениваемых РКИ составило 103 (n=22 238). НПВП лидировали по степени доказанности эффективности: так, при острой НБС среднее отличие от плацебо составило 7,29 (95% ДИ 3,61–10,98) мм, при хронической – 6,97 (95% ДИ 3,19–10,74) мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0–100 мм [28].

Показательно исследование S.R. Smith и соавт. [29], представляющее собой анализ 17 РКИ, в которых сравнивалось действие НПВП и опиоидов при ОА. Было продемонстрировано, что снижение интенсивности боли при наблюдении в течение 4–12 нед практически не различалось и составило (индекс WOMAC боль от 0 до 100 мм) в среднем 18 мм для НПВП, 18 мм – для «слабого» опиоида трамадола и 19 мм – для более сильных опиоидных анальгетиков оксикодона и гидроморфона.

Подтверждением преимущества НПВП перед трамаолом при хронической НБС могут служить и результаты двух 6-недельных РКИ (n=1598). В этих исследованиях НПВП показали лучший анальгетический эффект, чем трамадол в дозе 200 мг/сут: число больных с улучшением >30% по сравнению с исходным уровнем составило в первой работе 63,2 и 49,9%, во второй – 64,1 и 55,1% соответственно (в обоих случаях p<0,001) [30].

В российских и международных рекомендациях по лечению ОА и НБС предлагается применять НПВП в качестве основного средства для симптоматической терапии этих заболеваний [9, 31–34].

**Инъекционные формы НПВП целесообразно использовать для купирования острой боли при ОА и НБС.**

#### *Комментарий*

НПВП могут применяться при острой интенсивной боли в виде внутривенных (в/в) и внутримышечных (в/м) инъекций. Этот фармакологический путь обладает преимуществами в ургентной ситуации (например, при травмах и хирургических операциях), когда необходимо получить максимально быстрый анальгетический эффект [35–37]. В реальной практике инъекционные формы НПВП достаточно часто назначают для купирования острой НБС [37]. В серии российских и зарубежных клинических исследований подтверждается хороший терапевтический результат в/м инъекций НПВП при данной патологии [38–42].

**ЛФН эффективны и безопасны и могут применяться у пациентов с ОА и НБС, имеющих серьезную коморбидную патологию.**

#### *Комментарий*

Мази и гели с НПВП широко используются для лечения ОА, НБС и ПОМТ. Эффективность ЛФН хорошо доказана в многочисленных РКИ. Так, в 2018 г. С. Zeng и соавт. [43] представили метаанализ 36 РКИ (n=7090), в которых эффект ЛФН сравнивался с плацебо, и 7 наблюдательных исследований, оценивавших результаты применения ЛФН (n=218 074). В 26 РКИ ЛФН использовались при ОА КС. Еще в 7 работах эффект этих препаратов изучался при множественной локализации поражения, в 2 – при ОА КС и ТБС, в 1 – при ОА КС и суставов кистей. Было показано, что ЛФН статистически значимо превосходили по эффективности плацебо: размер эффекта в отношении уменьшения боли составил -0,30 (95% ДИ от -0,40 до -0,20), улучшения функции – -0,35 (95% ДИ от -0,45 до -0,24).

Эти данные подтверждаются метаанализом Кохрановского общества, включающим данные 39 РКИ (n=10 631), в которых локальные средства использовались при различных заболеваниях и состояниях, сопровождающихся скелетно-мышечной

болью. В том числе был представлен анализ длительного (6–12 нед) применения ЛФН при ОА (13 РКИ, n=5648). Улучшение  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем было зафиксировано у 43–63% больных, получавших ЛФН, и у 23–50% больных, которым назначали плацебо. Индекс NNT (number need to treat – число больных, которых надо пролечить для получения заданного отличия от плацебо), который характеризует относительную эффективность активной терапии, составлял 5,0–9,8 [44].

Эффективность ЛФН при НБС была доказана в серии клинических исследований [45–47].

Принципиальным преимуществом ЛФН является низкий риск развития системных «класс-специфических» НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ССС и почек. Это демонстрируют результаты метаанализа 19 РКИ, в котором оценивалась частота НР на фоне терапии ЛФН. Было показано, что риск каких-либо НР и отмены лечения ЛФН из-за осложнений был статистически значимо выше по сравнению с плацебо: ОШ – 1,16 (95% ДИ 1,04–1,29) и 1,49 (95% ДИ 1,15–1,92) соответственно. Но подавляющее большинство НР были представлены местными реакциями: ОШ – 1,12 (95% ДИ 0,93–1,34). При этом частота осложнений со стороны ЖКТ и ССС при использовании ЛФН и плацебо не различалась: ОШ – 0,96 (95% ДИ 0,73–1,27) и 1,21 (95% ДИ 0,72–2,03) соответственно. Частота серьезных НР при назначении ЛФН оказалась ниже, чем при использовании плацебо: ОШ – 0,79 (95% ДИ 0,37–1,71) [48].

Ярким примером относительной безопасности ЛФН у пациентов с коморбидными заболеваниями является исследование J.H. Peniston и соавт. [49], в котором 947 больных ОА в течение 3–9 мес применяли ЛФН. Согласно полученным данным, за время терапии число НР не различалось в подгруппах пациентов, имевших и не имевших артериальную гипертензию (65,5 и 69,7%), сахарный диабет (64,0 и 68,2%), кардиоваскулярные или цереброваскулярные заболевания (61,9 и 68,5% соответственно). Частота НР при сочетании всех трех коморбидных патологий составила 53,3%, при их отсутствии – 68,0%.

#### **При назначении НПВП для лечения ОА и НБС обязательно следует учитывать риск развития НР.**

**Их вероятность повышается при использовании высоких доз НПВП или при увеличении длительности лечения.**

#### **Комментарий**

НПВП могут вызывать широкий спектр НР со стороны ЖКТ, ССС и почек. Их возникновение связано с вмешательством НПВП в работу системы ЦОГ. Обе изоформы данного фермента, как ЦОГ1 (постоянная, конститутивная форма), так и ЦОГ2 (индуцируемая форма, синтез которой активируют провоспалительные цитокины), принимают важное участие в регуляции гомеостатических функций организма – контроле тонуса сосудов, тромбообразования и репаративных процессов. Так, ЦОГ1, обеспечивая синтез цитопротективного ПГЕ<sub>2</sub>, поддерживает устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к агрессивному воздействию внешних факторов – кислоты и пепсина в верхних отделах пищеварительного тракта, ферментов, компонентов пищи, бактерий в тонком и толстом кишечнике. Поэтому блокада ЦОГ1, которая в наибольшей степени возникает при использовании нНПВП, может приводить к поражению ЖКТ. Помимо участия в воспалительном

процессе, ЦОГ2 регулирует синтез простаглицина (ПГ<sub>I2</sub>), оказывающего выраженный антитромботический эффект. Соответственно, блокада ЦОГ2 и подавление синтеза ПГ<sub>I2</sub>, которое происходит при использовании как нНПВП, так и селективных НПВП – сНПВП (коксибов), способны повышать риск тромбозомболических осложнений [23, 50–52].

Недавно С. Zeng и соавт. [53] представили метаанализ 122 РКИ (n=47 113), в которых оценивались эффективность и безопасность ЛФН и системных форм НПВП при ОА КС. Было показано, что частота летальных исходов при использовании пероральных НПВП составила 29,5, ЛФН – 17,3 на 1000 пациенто-лет. Пероральный прием НПВП статистически значимо повышал риск кардиоваскулярных и тромбозомболических событий, а также ЖКТ-кровотечения.

Все НПВП потенциально могут вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии. В метаанализе 19 РКИ (n=45 451), проведенном Т.А. Aw и соавт. [54], было установлено, что нНПВП повышали систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) в среднем на 2,81 и 1,34 мм рт. ст., а сНПВП – на 3,85 и 1,06 мм рт. ст. соответственно. НПВП значительно снижают эффективность всех классов антигипертензивных препаратов, за исключением блокаторов кальциевых каналов. Оценка данных 50 исследований, выполненных J. Villa и соавт. [55], позволила заключить, что прием НПВП у пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, повышает АД в среднем на 6,6 мм рт. ст., бета-адреноблокаторы – на 7,8 мм рт. ст., диуретики – на 6,6 мм рт. ст. и сартаны – на 3,3 мм рт. ст.

НПВП могут способствовать прогрессированию сердечной недостаточности (СН). По данным метаанализа 6 исследований, представленного Р. Ungprasert и соавт. [56], нНПВП увеличивали риск декомпенсации СН в 1,39 раза (относительный риск, ОР – 1,39), целекоксиб – в 1,34 раза.

Одним из наиболее масштабных исследований риска развития НР при использовании НПВП можно считать выполненный N. Bhala и соавт. [57] метаанализ 280 РКИ, в котором препараты этой группы сравнивались с плацебо (n=124 513), и 474 РКИ, в которых их сравнивали с другими НПВП (n=229 296). Согласно полученным данным, все популярные НПВП могут повышать риск возникновения кровотечений из ЖКТ, а также кардиоваскулярных осложнений (за исключением напроксена). Так, коэффициент риска (КР) для этих НР при использовании коксибов составил 1,81 и 1,37, диклофенака – 1,89 и 1,41, ибупрофена – 3,97 и 1,44, напроксена – 4,22 и 0,93 соответственно. Следовательно, напроксен имел преимущество перед другими НПВП в отношении кардиоваскулярной безопасности, но одновременно и наиболее высокий риск НР со стороны ЖКТ.

Подавляющее большинство НР при терапии НПВП возникает у пациентов, имеющих соответствующие факторы риска. Для ЖКТ – это язвенный анамнез, прием антитромботических средств (риск примерно одинаково повышают все препараты этого класса – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел, варфарин и новые оральные антикоагулянты), инфекция *Helicobacter pylori* и др., для кардиоваскулярной патологии – хронические заболевания ССС (прежде всего, ишемическая болезнь сердца и тромбозомболические осложнения в анамнезе) и высокий расчетный кардиоваскулярный риск [23, 52].

**Повышение эффективности и безопасности терапии НПВП возможно путем комбинации их инъекционных или таблетированных форм с топическими формами, при этом следует комбинировать системные и локальные формы одного действующего вещества.**

#### *Комментарий*

При лечении ОА и НБС местные и системные формы НПВП могут использоваться в комбинации для повышения эффективности анальгетической терапии при том же уровне безопасности. Этот подход применяется как при недостаточной эффективности ЛФН, так и у пациентов с коморбидными заболеваниями для снижения дозы и уменьшения длительности терапии системными НПВП. Повышение эффективности лечения при подобных комбинациях достигается благодаря более быстрому началу анальгезии при назначении ЛФН и сохранению длительности обезболивания за счет использования системных НПВП. Очевидно, что создание достаточной концентрации НПВП в очаге поражения, даже при снижении дозы системного препарата, возможно только при условии использования той же молекулы в ЛФН. С учетом особенностей технологий, применяемых компаниями при производстве препаратов, желателен одновременное использование разных лекарственных форм НПВП одного производителя [58–63].

**Теноксикам – неселективный НПВП с высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом и благоприятным профилем безопасности, что определяет целесообразность его использования при ОА и НБС.**

#### *Комментарий*

Теноксикам – популярный в России и за рубежом НПВП, который с успехом назначается при острой и хронической боли в разных областях медицины. Он относится к группе оксикамов (производных эноликовой кислоты), фармакологической особенностью которых является формирование устойчивой связи с ЦОГ2, обеспечивающей длительный анальгетический и противовоспалительный эффект [64, 65]. Это неселективный ингибитор ЦОГ2, однако соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ2/ЦОГ1 у теноксикама составляет всего 1,34 (у индометацина >10), что определяет его меньшее негативное действие на ЖКТ по сравнению с большинством других нНПВП. Теноксикам характеризуется рядом ЦОГ2-независимых фармакологических эффектов, в частности способностью подавлять образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов и оксида азота [66–70].

Теноксикам практически полностью всасывается из ЖКТ, его биодоступность достигает 99%, причем в плазме он определяется уже через 30 мин после перорального приема. Для достижения пиковой концентрации препарата в крови (2,7 мг/л; 2,3–3,0 мг/л) обычно требуется около 2 ч. Он почти полностью (на 99%) связывается с альбумином. Низкая липофильность и высокая гидрофобность обеспечивают плавное поступление теноксикама в ткани. Максимальная концентрация препарата в синовиальной жидкости достигает 1/3 его концентрации в крови примерно через 20 ч после приема. Метаболизм препарата происходит в печени путем образования 5'-гидрокси- и 6-О-глюкуронированных молекул, экскретирующихся с мочой и желчью. Теноксикам характе-

ризуется самым длительным среди всех НПВП периодом «полужизни» – 67 ч (49–81 ч), что определяет его стойкий пролонгированный эффект [64, 66].

Возможность в/в и в/м введения делают теноксикам удобным инструментом для ургентного обезболивания. Препарат имеет обширную доказательную базу эффективности при острой боли, в частности после стоматологических операций. Согласно данным серии РКИ, теноксикам продемонстрировал более высокий анальгетический потенциал после экстракции 3-го моляра, или зуба мудрости, по сравнению с плацебо и многими популярными НПВП, и не уступал «слабым» опиоидам и глюкокортикоидам [71–78]. Весомым подтверждением эффективности теноксикама при острой боли стал ряд исследований, в которых он применялся в виде в/в и в/м инъекций для максимально быстрого купирования почечной колики [78–81].

В то же время теноксикам прекрасно зарекомендовал себя при лечении хронической боли, в том числе при ОА. Так, в метаанализе 18 РКИ, в которых изучались сравнительная эффективность и безопасность теноксикама, пироксикама, диклофенака и индометацина, вероятность достижения улучшения на 50% при использовании теноксикама была выше: ОШ – 1,1 (95% ДИ 1,0–1,1), а риск НР ниже: ОШ – 0,86 (95% ДИ 0,76 – 0,97), чем у препаратов контроля [82].

Ценную информацию об этом препарате дают наблюдательные исследования. Так, С. G. Langdon и соавт. [83] использовали теноксикам у 2963 больных ОА или РА в течение 12 нед. Такая терапия успешно купировала основные симптомы артрита у большинства пациентов: если исходно умеренная/выраженная боль отмечалась у 78%, то через 12 нед – лишь у 30%. После окончания 12-недельного срока большинство (60%) больных продолжили его прием более 3 мес, а 31% – 12 мес и более. Через год число пациентов с умеренной/сильной болью снизилось до 22%, а с отсутствием боли увеличилось до 30%.

Теноксикам, хотя и относится к нНПВП, тем не менее характеризуется благоприятным профилем безопасности. Число НР при его использовании ниже, чем при применении многих других НПВП. Это наглядно иллюстрируют два исследования, в которых сравнивалась частота эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка у лиц, принимавших теноксикам и диклофенак. Изменения слизистой оболочки ЖКТ при использовании теноксикама отмечались в 2 раза реже [84, 85].

Важные данные о частоте НР на фоне приема теноксикама в реальной клинической практике дает анализ 42 389 спонтанных сообщений врачей Франции об НР НПВП за 2002–2006 гг. Теноксикам демонстрировал относительно низкую частоту НР – 0,42 случая на 1 млн назначенных доз. По этому показателю теноксикам не отличался от мелоксикама и оказался более безопасен, чем диклофенак и кетопрофен. Для этих препаратов число НР составило 0,41, 0,58 и 0,78 эпизодов на 1 млн назначенных доз соответственно [86].

Кардиоваскулярную безопасность теноксикама демонстрирует анализ влияния НПВП на развитие СН. Исследуемую когорту составили 92 163 пациента с СН, наблюдавшихся в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии в 2000–2010 гг. Контрольной группой, соответствовавшей по полу и возрасту, служили 8,2 млн жителей этих стран, не имевших патологии ССС. Прием НПВП ассоциировался со значимым повышением опасности развития СН: ОР – 1,19 (95% ДИ

1,17–1,22). При использовании теноксикама вероятность возникновения СН не возрастала: ОР – 1,06 (95% ДИ 0,80–1,41). Для диклофенака ОР составил 1,19 (95% ДИ 1,15–1,24) [87].

**Отличительной чертой теноксикама, обеспечивающей выраженность его анальгетического и противовоспалительного эффекта, является возможность воздействия не только на ЦОГ2, как у других НПВП, но и непосредственно на синтез основного медиатора боли – ПГЕ<sub>2</sub> – за счет подавления активности матриксной ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазы.**

#### Комментарий

Оксикамы вообще и теноксикам в частности обладают общими свойствами класса НПВП, но в то же время, в силу структурных отличий от остальных представителей этого класса препаратов, характеризуются рядом уникальных клинико-фармакологических параметров. Важнейшей особенностью теноксикама является его способность не только подавлять синтез ПГН<sub>2</sub> за счет блокады ЦОГ2 (что присуще всем НПВП), но и возможность влиять на матриксную ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазу. Этот фермент необходим для синтеза основного медиатора воспаления – ПГЕ<sub>2</sub>. Теноксикам может связывать матриксную ПГЕ<sub>2</sub>-синтетазу, что создает дополнительные возможности для проявления его анальгетического и противовоспалительного потенциала [88–90].

**Преимуществом теноксикама является возможность комплексного назначения локальной и системных форм, как и переход от парентерального применения к пероральному в зависимости от динамики интенсивности боли.**

#### Комментарий

Наличие нескольких лекарственных форм теноксикама (представлены в линейке форм препарата Артоксан®) позволяет дифференцированно подходить к назначению НПВП при ОА и НБС для достижения максимально быстрого терапевтического результата. Так, при высокой интенсивности

боли может быть использована хорошо зарекомендовавшая себя схема, когда в первые 1–3 дня используется парентеральная форма в/в или в/м в зависимости от выраженности боли, а затем пациента переводят на пероральный прием препарата [41, 91–94].

Усилить эффективность лечения системными формами теноксикама позволяет их комбинация с его локальной формой. Совместное использование пероральных и топических форм НПВП при ОА рассматривалось в серии РКИ [95, 96].

Эффективность парентеральной формы теноксикама (Артоксан®) при острой НБС была продемонстрирована в исследовании А.П. Рачина и соавт. [96]. В этой работе 70 пациентов с НБС в течение 3 дней получали по 1 в/м инъекции теноксикама 20 мг, мелоксикама 15 мг или диклофенака 75 мг. Все пациенты также проходили курс комплексной немедикаментозной терапии. Через 2 нед снижение боли по ВАШ в группе теноксикама оказалось более выраженным, чем в группах препаратов сравнения: на 55,7; 40,6 и 44,4% относительно исходного уровня соответственно. НР в группе Артоксана® не зарегистрировано.

Хороший лечебный эффект топической формы теноксикама (1% гель Артоксан®) был показан в работе Н.Г. Кашеваровой и соавт. [97], в которой локальная форма теноксикама сравнивалась с 1% гелем диклофенака у 60 больных ОА. После 2 нед терапии в обеих группах отмечалось значительное снижение интенсивности боли (по WOMAC): ее медиана уменьшилась с 278 [196; 295] до 173,5 [113; 221] мм и с 248 [193; 306] до 164,5 [77; 260] мм соответственно. Медиана времени до появления клинического эффекта составила 4 [2,5; 6,5] дня в группе теноксикама и 6 [4,0; 7,0] дней в группе диклофенака. При использовании теноксикама прослеживалась отчетливая тенденция к достижению более быстрого и выраженного обезболивающего эффекта.

Успешный опыт лечения гелем Артоксан® при скелетно-мышечной боли показан также в работе А.Н. Барина и соавт. [98], в которой этот препарат применялся в сочетании с электрофорезом и ударно-волновой терапией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александрова ГА, Ахметзянова РР, Голубев НА и др. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Москва: Росстат; 2023. 179 с. [Aleksandrova GA, Akhmetzyanova RR, Golubev NA, et al. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Collection. Moscow: Rosstat; 2023. 179 p.]
2. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General Principles of Treatment for Musculoskeletal Pain: Interdisciplinary Consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247–265 (In Russ.).]
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4–11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2): 4–11. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
4. Лиля АМ, Алексеева ЛИ. Современные подходы к ведению больных остеоартритом в реальной клинической практике. Клиническая медицина. 2023;(2-3):141–146. [Lilya AM, Alekseeva LI. Modern approaches to the management of osteoarthritis patients in real clinical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;(2-3):141–146. (In Russ.).]
5. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Jun;37(2):101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836. Epub 2023 Aug 24.
6. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sep 10;32:49–58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005. eCollection 2022 Jan.
7. Crookes T, Wall C, Byrnes J, et al. Chronic shoulder pain. *Aust J Gen Pract*. 2023 Nov; 52(11):753–758. doi: 10.31128/AJGP-04-23-6790.
8. Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022 Sep;82(13): 1347–1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
9. Nicol V, Verdaguer C, Daste C, et al. Chronic Low Back Pain: A Narrative Review

- of Recent International Guidelines for Diagnosis and Conservative Treatment. *J Clin Med*. 2023 Feb 20;12(4):1685. doi: 10.3390/jcm12041685.
10. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082–2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
11. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Clin Geriatr Med*. 2022 May;38(2):221–238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013.
12. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098–2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
13. Cohen SP, Mora J. Chronic pain, disease and mortality: Will we follow the path of Noah or Pharaoh? *Reg Anesth Pain Med*. 2021 Sep;46(9):743–744. doi: 10.1136/rapm-2021-102949. Epub 2021 Jun 24.
14. Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, et al. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:76–90. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.005. Epub 2016 Aug 3.
15. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):160–167. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.
16. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529–45. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.
17. de Luca K, Tavares P, Yang H, et al. Spinal pain, chronic health conditions and health behaviors: Data from the 2016–2018 national health interview survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Apr 3;20(7):5369. doi: 10.3390/ijerph20075369.
18. Freeman R, Wallace MS, Sweeney M, Backonja MM. Relationships Among Pain Quality, Pain Impact, and Overall Improvement in Patients with Postherpetic Neuralgia Treated with Gastroretentive Gabapentin. *Pain Med*. 2015 Oct;16(10):2000–11. doi: 10.1111/pme.12791. Epub 2015 Jun 25.
19. Barthel HR, Peniston JH, Clark MB, et al. Correlation of pain relief with physical function in hand osteoarthritis: randomized controlled trial post hoc analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R7. doi: 10.1186/ar2906. Epub 2010 Jan 11.
20. Pavelka K, Peliskova Z, Stehlikova H, et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig*. 1998;16(6):421–9. doi: 10.2165/00044011-199816060-00002.
21. Alfuth M, Welsink DW. Pain and functional outcomes after outpatient physiotherapy in patients with low back pain. *Orthopade*. 2017 Jun;46(6):522–529. doi: 10.1007/s00132-017-3390-x.
22. Peloso PM, Moore RA, Chen WJ, et al. Osteoarthritis patients with pain improvement are highly likely to also have improved quality of life and functioning. A post hoc analysis of a clinical trial. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:175–181. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.07.002. Epub 2016 Aug 10.
23. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(51):1–29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(51):1–29 (In Russ.)].
24. Gerard B, Bailly F, Trouvin AP. How to treat chronic pain in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) – A pharmacological review. *Joint Bone Spine*. 2024 Jan;91(1):105624. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105624. Epub 2023 Jul 24.
25. Nadeau SE, Lawhern RA. Management of chronic non-cancer pain: A framework. *Pain Manag*. 2022 Sep;12(6):751–777. doi: 10.2217/pmt-2022-0017. Epub 2022 Jun 1.
26. Ribeiro H, Rodrigues I, Napolero L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:112958. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112958. Epub 2022 Apr 19.
27. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
28. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2.
29. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962–72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
30. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789–802. doi: 10.1177/147323000903700615.
31. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1)
32. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1)
33. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
34. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
35. Atkinson TJ, Fudin J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020 May;31(2):219–231. doi: 10.1016/j.pmr.2020.01.002. Epub 2020 Mar 10.
36. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Nov;20(11):62. doi: 10.1007/s11916-016-0591-7.
37. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Fam Physician*. 2009 Feb 15;79(4):297–300.
38. Sproviero E, Albamonte E, Costantino C, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of intramuscular diclofenac 75 mg + thiocolchicoside 4 mg in the treatment of acute low back pain: a phase III, randomized, double blind, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Oct;54(5):654–662. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04923-1. Epub 2017 Dec 21.
39. Zippel H, Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexametopfen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*. 2007;27(8):533–43. doi: 10.2165/00044011-200727080-00002.
40. Babej-Dölle R, Freytag S, Eckmeyer J, et al. Parenteral dipyron versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Apr;32(4):204–9.
41. Алексеев ВВ, Подчуфарова ЕВ. Применение мелоксикама (мовалиса) в лечении люмбаго/ишиалгического синдрома. *Боль*. 2004;(4):49–53. [Alekseev VV, Podchufarova EV. The use of meloxicam (movalis) in the treatment of lumbago/ischialgic syndrome. *Bol*. 2004;(4):49–53. (In Russ.)].
42. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Погожева ЕЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследова-

- дования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии). Современная ревматология. 2019;13(2):31-37.
- [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. Factors affecting the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute lower back pain. The results of the multicenter observational study "KARAMBOL" (Clinical Analysis of the Results of Meloxicam Analgesia and its Safety in Acute Lumbalgia). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):31-37. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37
43. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
44. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 12;5:CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
45. Khankhel N, Friedman BW, Baer J, et al. Topical Diclofenac Versus Oral Ibuprofen Versus Diclofenac + Ibuprofen for Emergency Department Patients With Acute Low Back Pain: A Randomized Study. *Ann Emerg Med*. 2024 Jun;83(6):542-551. doi: 10.1016/j.annemergmed.2024.01.037.
46. Serinken M, Eken C, Tunay K, Golcuk Y. Ketoprofen gel improves low back pain in addition to IV dexketoprofen: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2016 Aug;34(8):1458-61. doi: 10.1016/j.ajem.2016.04.028. Epub 2016 Apr 22.
47. Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, et al. Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(8):403-9. doi: 10.1055/s-0031-1296415.
48. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
49. Peniston JH, Gold MS, Wieman MS, Alwine LK. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging*. 2012;7:517-23. doi: 10.2147/CIA.S35416. Epub 2012 Nov 20.
50. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10.
51. LaForge JM, Urso K, Day JM, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications, Renal Impairment Risks, and AKI. *Adv Ther*. 2023 May;40(5):2082-2096. doi: 10.1007/s12325-023-02481-6. Epub 2023 Mar 22.
52. Новикова ДС, Удачкина ЕВ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматоидным артритом с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):64-70. [Novikova DS, Udachkina EV, Popkova TV, Lila AM. Non-steroidal anti-inflammatory drug rational use in patients with rheumatoid arthritis in terms of cardiovascular safety. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;11(II):64-70. (In Russ.)].
53. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: Evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;29(9):1242-1251. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.004. Epub 2021 Jun 24.
54. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005 Mar 14;165(5):490-6. doi: 10.1001/archinte.165.5.I0150013. Epub 2005 Feb 14.
55. Villa J, Cano A, Franco D, et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria*. 2014 Nov;46(9):464-74. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010. Epub 2014 Mar 22.
56. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2015 Nov;26(9):685-90. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.012. Epub 2015 Oct 1.
57. Bhala 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.
58. Shi C, Ye Z, Shao Z, et al. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain (2022). *Clin Med*. 2023 Feb 15;12(4):1544. doi: 10.3390/jcm12041544.
59. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
60. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 May 1;30(9):e721-e729. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-01233.
61. Lee JK, Abbas AA, Cheah TE, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of osteoarthritis pain: A consensus recommendation. *J Orthop Res*. 2023 Sep;41(9):1916-1924. doi: 10.1002/jor.25549. Epub 2023 Mar 26.
62. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
63. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Jan;26(1):16-43. doi: 10.2165/00003088-199426010-00003.
64. Каратеев АЕ, Алейникова ТЛ. Эйкозаноиды и воспаление. Современная ревматология. 2016;10(4):73-86. [Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):73-86. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
65. Каратеев АЕ. Теноксикам. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(5):44-50. [Karateev AE. Tenoxicam. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(5):44-50. (In Russ.)].
66. Van Antwerpen P, Neve J. In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of nonsteroidal anti-inflammatory drugs from the oxamic and sulfoanilide families. *Eur J Pharmacol*. 2004 Aug 2;496(1-3):55-61.
67. Ferrari GV, Natera J, Paulina Montaca M. Scavenging of photogenerated ROS by Oxycams. Possible biological and environmental implications. *J Photochem Photobiol B*. 2015 Dec;153:233-9. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.09.024. Epub 2015 Sep 28.
68. Ozgoemen S, Ardicoglu O, Erdogan H, et al. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. *Ann Clin Lab Sci*. 2005 Spring;35(2):137-43.
69. Бутранова ОИ, Зырянов СК. выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для рациональной фармакотерапии хронической скелетно-мышечной боли: взгляд клинического фармаколога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):87-94. [Butranova OI, Zyryanov SK. Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):87-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2
70. Cheung LK, Rodrigo C. Tenoxicam for

- pain relief following third molar surgery. *Anesth Pain Control Dent.* 1992 Fall;1(4): 229-33.
71. Roelofs JA, Van der Bijl P, Joubert JJ. Analgesic and anti-inflammatory efficacy of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery. *Anesth Prog.* 1996 Fall;43(4): 103-7.
72. Zacharias M, De Silva RK, Herbison P, Templer P. A randomized crossover trial of tenoxicam compared with rofecoxib for post-operative dental pain control. *Anaesth Intensive Care.* 2004 Dec;32(6):770-4.
73. Arslan H, Topcuoglu HS, Aladag H. Effectiveness of tenoxicam and ibuprofen for pain prevention following endodontic therapy in comparison to placebo: a randomized double-blind clinical trial. *J Oral Sci.* 2011 Jun; 53(2):157-61.
74. Cebi AT, Kasapoglu MB, Eren S, Kasapoglu C. Comparison of the effects of diclofenac potassium and tenoxicam on postoperative pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Turk J Med Sci.* 2018 Apr 30;48(2):271-278. doi: 10.3906/sag-1702-100.
75. Kaplan V, Eroglu CN. Comparison of the Effects of Daily Single-Dose Use of Flurbiprofen, Diclofenac Sodium, and Tenoxicam on Postoperative Pain, Swelling, and Trismus: A Randomized Double-Blind Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Oct;74(10):1946.e1-6. doi: 10.1016/j.joms.2016.05.015. Epub 2016 May 24.
76. Ilhan O, Agacayak KS, Gulsun B, et al. A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction. *Med Sci Monit.* 2014 Jan 29;20:147-52. doi: 10.12659/MSM.890239.
77. Merry AF, Swinburn PF, Middleton NG, et al. Tenoxicam and paracetamol-codeine combination after oral surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 1998 Dec;81(6): 875-80.
78. Cevik E, Cinar O, Salman N, et al. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dexketoprofen trometamol for the treatment of renal colic. *Am J Emerg Med.* 2012 Oct;30(8):1486-90. doi: 10.1016/j.ajem.2011.12.010. Epub 2012 Feb 4.
79. Kecek Z, Yilmaz U, Sözüer E. The effectiveness of tenoxicam vs isosorbide dinitrate plus tenoxicam in the treatment of acute renal colic. *BJU Int.* 2000 May;85(7):783-5.
80. Al-Waili NS, Saloom KY. Intravenous tenoxicam to treat acute renal colic: comparison with buscopan compositum. *J Pak Med Assoc.* 1998 Dec;48(12):370-2.
81. Al-Waili NS. Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. *Br J Urol.* 1996 Jan; 77(1):15-6.
82. Riedemann PJ, Bersinic S, Cuddy LJ, et al. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. *J Rheumatol.* 1993 Dec;20(12):2095-103.
83. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res.* 1990 Nov-Dec;18(6):489-96.
84. Müller P, Dammann HG, Marinis E, Simon B. Gastrointestinal tolerance of tenoxicam versus diclofenac-Na: an endoscopy double-blind controlled study in healthy probands. *Z Rheumatol.* 1989 Sep-Oct;48(5):243-5.
85. Al-Quorain AA1, Satti MB, Marwah S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: a comparative endoscopic and histopathological evaluation of the effects of tenoxicam and diclofenac. *J Int Med Res.* 1993 Mar-Apr;21(2):89-97.
86. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013 Apr; 27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x
87. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
88. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life.* 2014 Dec; 66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
89. Wang J, Limburg D, Carter J, et al. Selective inducible microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 (mPGES-1) inhibitors derived from an oxamic template. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010 Mar 1;20(5):1604-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.060. Epub 2010 Jan 25.
90. Korotkova M, Jakobsson PJ. Characterization of microsomal prostaglandin E synthase 1 inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Jan;114(1):64-9. doi: 10.1111/bcpt.12162. Epub 2013 Nov 11.
91. Kocak AO, Ahiskalioglu A, Sengun E, et al. Comparison of intravenous NSAIDs and trigger point injection for low back pain in ED: A prospective randomized study. *Am J Emerg Med.* 2019 Oct;37(10):1927-1931. doi: 10.1016/j.ajem.2019.01.015. Epub 2019 Jan 15.
92. Dogan C, Yilmaz A, Ozen M, et al. Comparative evaluation of the effectiveness of intravenous paracetamol, dexketoprofen and ibuprofen in acute low back pain. *Am J Emerg Med.* 2022 Jun; 56:223-227. doi: 10.1016/j.ajem.2022.04.017. Epub 2022 Apr 14.
93. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degener FL. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. *Curr Med Res Opin.* 1996;13(7):363-77. doi: 10.1185/03007999609111556.
94. Browning RC, Johson K. Reducing the dose of oral NSAIDs by use of Feldene Gel: an open study in elderly patients with osteoarthritis. *Adv Ther.* 1994 Jul-Aug;11(4): 198-207.
95. Bohl D, Gausmann H, Vorberg G, et al. A clinical trial comparing a new NSAID (droxicam) and piroxicam in spinal osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990 Oct;28(10):416-9.
96. Рачин АП, Выговская СН, Нувахова МБ и др. Наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности теноксикамом при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия. *Русский медицинский журнал.* 2018; 4(11):43-46. [Rachin AP, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, et al. An observational study evaluating the efficacy and safety of tenoxicam in dorsalgia compared with meloxicam and diclofenac sodium. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2018; 4(11):43-46. (In Russ.)].
97. Кашеварова НГ, Таскина ЕА, Стребкова ЕА и др. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология.* 2023;17(3):51-59. [Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, et al. A prospective comparative randomized trial of the efficacy and safety of topical tenoxicam and diclofenac in knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(3):51-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3
98. Баринов АН, Леонтьева МС, Тельшева ЮБ и др. Современные подходы к диагностике и лечению первичной скелетно-мышечной ноцицептивной боли. *Медицинский алфавит.* 2023;(2):12-8. [Barinov AN, Leont'eva MS, Telysheva YuB, et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of primary musculoskeletal nociceptive pain. *Meditsinskii alfavit.* 2023;(2): 12-8. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.10.2024/27.11.2024/01.12.2024

#### **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.

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

Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

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

Афанасьев В.В. <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Бутранова О.И. <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Гурьева И.В. <https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>

Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

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

Минасов Т.Б. <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>

Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

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

# Оценка влияния комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной нативным (неденатурированным) коллагеном II типа, экстрактом имбиря, витаминами группы В и аскорбиновой кислотой на клинические проявления ОА при различных фенотипах заболевания (предварительные результаты)

Лила А.М.<sup>1,2</sup>, Алексеева Л.И.<sup>1,2</sup>, Таскина Е.А.<sup>1</sup>, Кашеварова Н.Г.<sup>1</sup>, Стребкова Е.А.<sup>1</sup>, Шарипова Е.П.<sup>1</sup>, Савушкина Н.М.<sup>1</sup>, Короткова Т.А.<sup>1</sup>, Хальметова А.Р.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Поиск оптимальных средств для терапии остеоартрита (ОА) не теряет своей актуальности. В настоящее время появляются новые комбинированные средства, объединяющие хорошо изученные фармацевтические ингредиенты, такие как глюкозамин и хондроитина сульфат, с известными и новыми многообещающими нутрицевтическими компонентами. К таким средствам относится фармаконутрицевтик Терафлекс Ультра, и возможности его влияния на симптоматику и качество жизни пациентов вызывают большой интерес. Для изучения действия Терафлекс Ультра на клиническую симптоматику в сравнении с хорошо известным препаратом Терафлекс в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» проводится открытое рандомизированное сравнительное наблюдательное исследование. В настоящее время получены промежуточные результаты после 1 мес использования Терафлекс Ультра, которые демонстрируют выраженную пользу такой терапии – облегчение симптоматики и улучшение качества жизни.

**Ключевые слова:** фармаконутрицевтик; Терафлекс Ультра; остеоартрит; боль.

**Контакты:** Елена Александровна Таскина; [braell@mail.ru](mailto:braell@mail.ru)

**Для ссылки:** Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Стребкова ЕА, Шарипова ЕП, Савушкина НМ, Короткова ТА, Хальметова АР. Оценка влияния комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной нативным (неденатурированным) коллагеном II типа, экстрактом имбиря, витаминами группы В и аскорбиновой кислотой на клинические проявления ОА при различных фенотипах заболевания (предварительные результаты). Современная ревматология. 2024;18(6):124–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-124-127

## *Evaluation of the combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with native (non-denatured) type II collagen, ginger extract, B vitamins and ascorbic acid effect on the clinical manifestations of OA in patients with various phenotypes of the disease (preliminary results)*

**Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Alekseeva L.I.<sup>1,2</sup>, Taskina E.A.<sup>1</sup>, Kashevarova N.G.<sup>1</sup>, Strebkova E.A.<sup>1</sup>, Sharipova E.P.<sup>1</sup>, Savushkina N.M.<sup>1</sup>, Korotkova T.A.<sup>1</sup>, Halmetova A.R.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Despite the successes of conventional medicine, the search for optimal remedies for the treatment of osteoarthritis does not lose its relevance. Currently, new combination products are entering the market, combining well-studied pharmaceutical ingredients such as glucosamine and chondroitin sulfate with well-known and promising new nutraceutical components. Pharmacognutritional Theraflex Ultra refers to such drugs, and the possibilities of its effect on the symptoms and quality of life of patients are of great interest. To study the effect of Theraflex Ultra on clinical symptoms in comparison with the well-known drug Theraflex, an open randomized comparative observational study was organized at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Currently, intermediate results have been obtained after 1 month of using Theraflex Ultra, which demonstrate pronounced benefit and relief of symptoms, improvement of quality of life.

**Key words:** *pharmaconutraceutical; Theraflex Ultra; osteoarthritis; pain.*

**Contact:** *Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru*

**For reference:** *Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, Strebkova EA, Sharapova EP, Savushkina NM, Korotkova TA, Halmetova AR. Evaluation of the combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with native (non-denatured) type II collagen, ginger extract, B vitamins and ascorbic acid effect on the clinical manifestations of OA in patients with various phenotypes of the disease (preliminary results). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):124–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-124-127*

В настоящее время остеоартрит (ОА) становится все более серьезной проблемой общественного здоровья, определяющей тяжелые страдания, потерю трудоспособности и снижение качества жизни миллионов жителей Земли. Имеющиеся в настоящее время препараты для лечения ОА зачастую не позволяют в достаточной мере контролировать симптоматику заболевания и сдерживать его прогрессирование. Поэтому разработка новых и усовершенствование уже существующих методов терапии при ОА относится к числу основных задач, стоящих перед медицинской наукой. Одним из наиболее перспективных подходов к лечению представляется применение комбинированной фармакотерапии, позволяющей одновременно воздействовать на различные звенья патогенеза заболевания.

К новым направлениям комплексной терапии ОА относится использование фармаконутрицевтиков – нового поколения биологически активных добавок (БАД), которые содержат фармакологически активные вещества в комплексе с функциональными пищевыми ингредиентами. Фармакологически активные вещества – вещества, оказывающие лечебное и/или профилактическое действие на организм и имеющие фармакодинамические и фармакокинетики характеристики. Под «функциональными пищевыми ингредиентами» понимают компоненты пищи, которые характеризуются дополнительным позитивным влиянием на организм человека и/или снижают риск развития хронических заболеваний.

К таким комбинированным фармаконутрицевтикам относится Терафлекс® Ультра<sup>1</sup>, который содержит хорошо изученные глюкозамин и хондроитина сульфат в дозах 1500 и 1000 мг соответственно, а также неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II) 40 мг, комплекс витаминов группы В, витамин С и экстракт корня имбиря 300 мг.

Наибольшая доказательная база эффективности и безопасности имеется у хондроитина сульфата и глюкозамина. Многие эксперты относят данные препараты к болезнью-модифицирующей терапии при ОА, так как в серии метаанализов и систематических обзорах получены неопровержимые подтверждения того, что на фоне их применения замедляется рентгенологическое прогрессирование и отмечается симптоматическое улучшение. Считается, что одновременное использование хондроитина сульфата и глюкозамина позволяет добиться большего эффекта по сравнению с применением этих препаратов в качестве монотерапии [1].

НК-II может благоприятно влиять на развитие хронического воспалительного процесса за счет регулирующего воздействия на гуморальный иммунитет посредством механизма оральной толерантности. Во многих работах отмечено быстрое развитие анальгетического действия при применении НК-II: уже через 1 мес регистрировалось статистически значимое уменьшение боли, причем дальнейшее улучшение выявлялось на протяжении всего периода наблюдения [2, 3].

Имбирь обладает анальгетическим эффектом и может модулировать боль благодаря подавлению выработки простагландинов, антиоксидантной активности, ингибированию фактора NF-κB или действию в качестве агониста ванилоидных ноцицепторов. Имбирь традиционно использовался в качестве обезболивающего средства при дисменорее, ОА, хронической боли в спине и мигрени [4].

Аскорбиновая кислота оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, необходима для нормализации метаболических процессов в тканях суставов. Так, было показано, что аскорбиновая кислота повышает выживаемость хондроцитов в условиях окислительного стресса, она также увеличивает синтез коллагена и протеогликанов [5]. Нейротропный и энергетический потенциал витаминов группы В широко используется для уменьшения боли у пациентов с дорсалгиями [6].

Синергическое действие хорошо изученных активных компонентов фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра может способствовать более эффективному уменьшению клинической симптоматики ОА, чем использование отдельных компонентов данного препарата.

В настоящее время в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) проводится исследование, целью которого является оценка эффективности и безопасности фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра по сравнению с фиксированной комбинацией глюкозамина и хондроитина сульфата (Терафлекс®) у пациентов с различными фенотипами ОА.

В это проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 80 пациентов с достоверным диагнозом ОА коленных суставов I–III стадии по Kellgren–Lawrence, соответствующих критериям ACR (American College of Rheumatology) и имеющих метаболический, и/или воспалительный, и/или «остеопоротический», или смешанный фенотип заболевания. Все участники амбулаторно наблюдаются в НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты в соответствии со схемой рандомизации были распределены на две группы. В 1-й группе (n=40) применяется Терафлекс Ультра внутрь по 2 капсулы 2 раза в день. Пациенты 2-й группы (n=40) принимают препарат сравнения Терафлекс внутрь по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 нед, затем по 1 капсуле 2 раза в день (в соответствии с инструкцией). Все участники по требованию могут использовать напроксен (Тералив 275) по 1 таблетке до 3 раз в день.

Исследование будет проводиться в течение 9 мес. За это время пациенты должны будут посетить врача 5 раз: скрининг и включение в исследование; визиты через 1, 3, 6 мес и заключительный визит для оценки эффекта последствие через 3 мес после завершения применения препаратов.

План исследования подразумевает оценку эффективности

<sup>1</sup>Ультра т. з. (товарного знака) Терафлекс. Биологически активная добавка (БАД) к пище. Не является лекарством.

по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); суммарного индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) и его составляющих; шкалы KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score); качества жизни по опроснику EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions). Дополнительно учитываются общая оценка состояния здоровья пациента (ОСЗП) по ВАШ, оценка эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта и ухудшение), потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах.

Всем больным проводится (при включении, через 1 и 6 мес) биохимическое исследование с определением уровня мочевой кислоты (МК), аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинина. Также у всех пациентов изучается динамика концентрации СРБ (hs-CRP).

#### Промежуточные результаты

В исследование включено 80 женщин в возрасте от 42 до 75 лет, средний возраст – 60,2±8,4 года, индекс массы тела – 30,4±5,3 кг/м<sup>2</sup>, медиана длительности ОА – 5 [3,5; 9] лет. У 72,5% больных выявлена II, у 13,75% – I, у 13,75% – III рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Kellgren–Lawrence.

Почти все пациенты (n=77, 96,3%) имеют клинически значимые сопутствующие заболевания, среди которых чаще всего определяются заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония – у 76,3%, дислипидемия – у 68,8%, ожирение – у 82,5%, метаболический синдром – у 73,8% и сахарный диабет – у 13,8% больных). У 22 пациентов (27,5%) зарегистрировано 1 коморбидное заболевание, у 23 (28,7%) – 2, у 20 (25%) – 3, у 7 (8,8%) – 4, у 4 (5%) – 5,

у 1 (1,25%) – 7. В 3 (3,75%) случаях коморбидная патология не выявлена.

Предварительные результаты, полученные после 1 мес исследования, подтвердили эффективность как Терафлекс Ультра, так и Терафлекс. На фоне применения препаратов отмечено уменьшение боли при ходьбе по ВАШ; суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих; суммарного счета KOOS и функциональной недостаточности по KOOS; повышение качества жизни по EQ-5D и улучшение ОСЗП. Следует отметить, что в течение первого месяца более значимый анальгетический эффект наблюдался у пациентов, получавших Терафлекс Ультра. У них выявлена более значимая динамика (p<0,05) боли по ВАШ, боли и скованности по WOMAC, боли по KOOS, чем у пациентов группы сравнения. Так, медиана снижения боли по ВАШ составила соответственно 40,1 [13; 60] и 20 [11,7; 30] % (p=0,02). Кроме того, в 1-й группе ко 2-му визиту было достигнуто статистически значимое (p<0,05) улучшение по разделам KOOS боль, симптомы и спорт. У больных, принимавших Терафлекс, отмечена только тенденция к снижению этих параметров.

В течение месяца наблюдения не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, угрожающего жизни и/или потребовавшего госпитализации пациентов, связанного с применением Терафлекс Ультра и Терафлекс.

Таким образом, предварительные результаты настоящего исследования позволяют говорить о возможности получения более раннего и выраженного эффекта при назначении фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра по сравнению с традиционной терапией препаратом Терафлекс, что может расширить возможности ведения таких пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADDA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022; 16(2):99–106. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADDA): new applications. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):99–106. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106
2. Costa AP, Teixeira VC, Pereira M, et al. Associated strengthening exercises to undenatured oral type II collagen (UC-II). A randomized study in patients affected by knee osteoarthritis. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2020;10:481–92. doi: 10.32098/mltj.03.2020.18
3. Sadigursky D, Magnavita VFS, Sa CKS, et al. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Acta Ortop Bras*. 2022 Apr 15;30(2):e240572. doi: 10.1590/1413-785220223002240572.
4. Rondanelli M, Fossari F, Vecchio V, et al. Clinical trials on pain lowering effect of ginger: A narrative review. *Phytother Res*. 2020 Nov;34(11):2843–2856. doi: 10.1002/ptr.6730.
5. Chang Z, Huo L, Li P, et al. Ascorbic acid provides protection for human chondrocytes against oxidative stress. *Mol Med Rep*. 2015 Nov;12(5):7086–92. doi: 10.3892/mmr.2015.4231.
6. Парфенов ВА, Головачева ВА Диагностика и лечение острой боли в нижней части спины. Терапевтический архив. 2019;91(8):155–159. [Parfenov VA, Golovacheva VA. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(8):155–159. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.10.2024/25.11.2024/28.11.2024

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы №1021051403074-2.

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 a part of the research project, government contract №1021051403074-2.

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>

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

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

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

Хальметова А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>

## Симпозиум «Трио для сохранения здоровья суставов» (при поддержке компании ООО «Хеель РУС»)

7 сентября 2024 г. в рамках научной программы VII Евразийского конгресса ревматологов в Кыргызстане состоялся симпозиум «Трио для сохранения здоровья суставов» при поддержке компании ООО «Хеель Рус», на котором врачи из России, Кыргызстана, Узбекистана, Казахстана и других стран обсудили современные взгляды на диагностику и терапию остеоартрита (ОА). Были представлены также техники реабилитации при ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит; диагностика; лечение; методы реабилитации.

**Для ссылки:** Симпозиум «Трио для сохранения здоровья суставов» (при поддержке компании ООО «Хеель РУС»). Современная ревматология. 2024;18(6):128–130. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-128-130

### *Symposium "Trio for the preservation of joint health" (with the support of "Heel RUS" LLC)*

On September 7, 2024, as part of the scientific program of the VII Eurasian Congress of Rheumatologists in Kyrgyzstan, a symposium "Trio for the preservation of joint health" was held with the support of "Heel RUS" LLC, at which doctors from Russia, Kyrgyzstan, Uzbekistan, Kazakhstan and other countries discussed modern views on the diagnosis and treatment of osteoarthritis (OA). Rehabilitation techniques for OA were also presented.

**Keywords:** osteoarthritis; diagnosis; treatment; rehabilitation methods.

**For reference:** Symposium "Trio for the preservation of joint health" (with the support of "Heel RUS" LLC). *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):128–130. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-128-130

7 сентября 2024 г. в рамках научной программы VII Евразийского конгресса ревматологов в Кыргызстане состоялся симпозиум «Трио для сохранения здоровья суставов» при поддержке компании ООО «Хеель Рус». Во время симпозиума врачи из России, Кыргызстана, Узбекистана, Казахстана и других стран обсудили современные взгляды на терапию остеоартрита (ОА), новые подходы к лечению воспаления, комплексные решения для поддержания здоровья суставов и улучшения качества жизни пациентов.

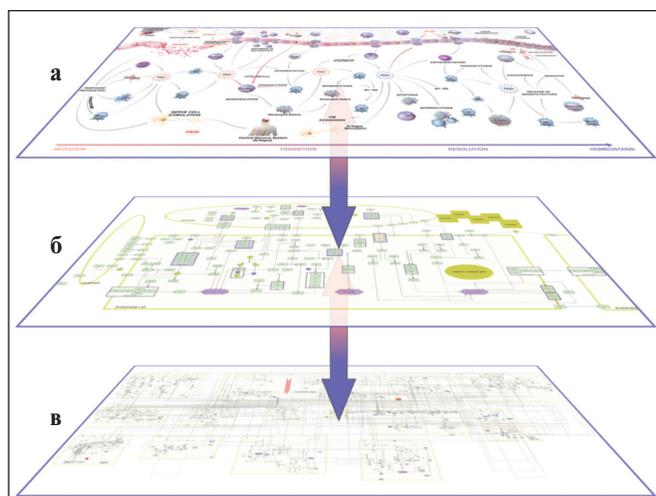


Открывая заседание, председатели А.М. Лила, профессор член-корреспондент РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), главный внештатный ревматолог Минздрава России (Москва) и Л.И. Алексеева, профессор, д.м.н., НИИР им. В.А. Насоновой (Москва) отметили, что, несмотря на большое число исследований и лекарственных препаратов, мы до сих пор не подошли к решению проблемы терапии ОА и поиск оптимальных методов продолжается.

В докладе профессора А.М. Лила было подчеркнуто, что решение данной проблемы осложняется тем, что ОА — крайне гетерогенное заболевание, связанное с эволюционным несоответствием, когда наши гены не адаптированы к современным условиям, таким как питание, стресс, ожирение, малоподвижный образ жизни и др. Кроме того, распространенность этой патологии растет по мере уве-

личения продолжительности жизни. Сложность заключается также в частом расхождении симптомов и стадии заболевания, прогрессировании субклинического воспаления, отсутствии прогностических биомаркеров и эффективной патогенетической терапии, низкой доступности реабилитационных мероприятий, высокой частоте инвалидизации пациентов. При этом современные методы приносят лишь временное облегчение и связаны с риском развития нежелательных явлений (НЯ).

Сегодня все исследовательские программы направлены на изучение патогенеза заболевания, поиск критериев ранней диагностики и подбор адекватной терапии ОА. Так, совместная работа ученых из ряда университетов Германии привела к разработке Атласа разрешения воспаления — ресурса, на котором представлены наборы карт молекулярного, субклеточного, клеточного и тканевого уровня, описывающих патогенез острого воспаления (<https://air.bio.informatik.uni-rostock.de/>).



**Рис. 1.** Атлас разрешения воспаления: а – фенотипический слой (клетки, медиаторы); б – слой процессов (пути); в – слой молекулярных взаимодействий (сеть)

**Fig. 1.** Atlas of inflammation resolution: a – phenotypic layer (cells, mediators); b – process layer (pathways); c – molecular interaction layer (network)

Профессор А.М. Лиля высказал уверенность, что такой инструмент полезен и клиницистам, и научным сотрудникам, а также клиническим фармакологам для лучшего понимания патогенетических путей воспаления и разработки новых лекарственных препаратов. И, что особенно важно, он может помочь в раннем определении фенотипа ОА, когда своевременное начало терапии будет способствовать существенному улучшению прогноза заболевания (рис. 1).

В докладе профессора Л.И. Алексеевой говорилось о том, что ОА требует не только купирования боли в суставах, но и одновременной терапии других сопутствующих заболеваний, т. е. необходим системный подход.

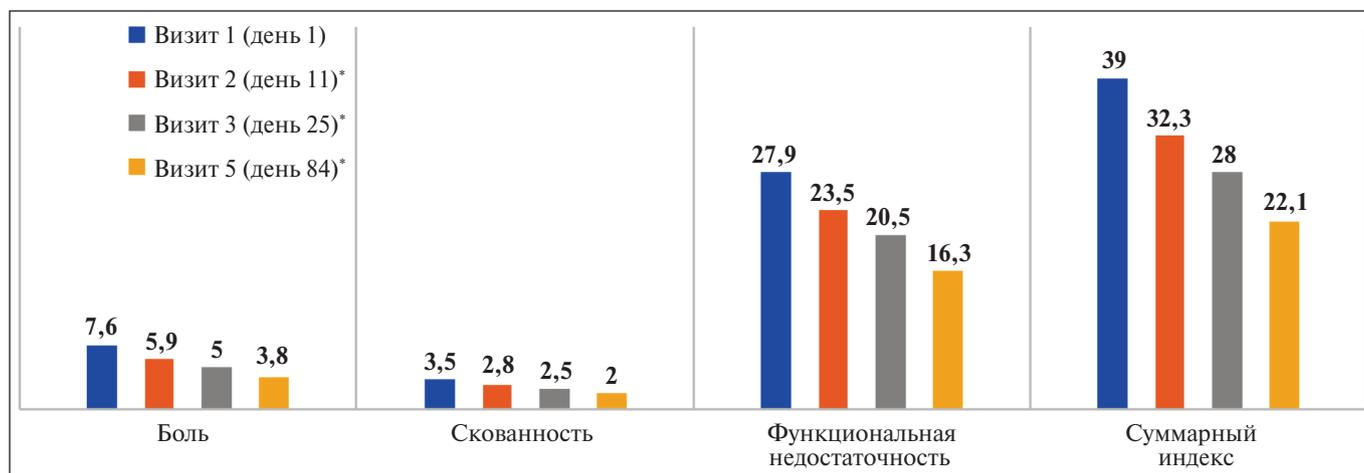
Опираясь на Атлас разрешения воспаления, можно прогнозировать воздействие многокомпонентных лекарст-

венных препаратов на разные звенья патогенеза заболевания. Необходимо отметить, что данный атлас был разработан в том числе благодаря исследованию механизма действия препарата Траумель® С, которое проводилось методом секвенирования транскриптома. Многие результаты этого исследования легли в основу молекулярных карт, представленных в атласе.

Профессор Л.И. Алексеева особо подчеркнула, что многокомпонентные препараты Траумель® С и Цель® Т имеют доказательную базу, включающую двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, было также проведено изучение механизма их действия на молекулярном уровне с использованием технологий транскриптома. При этом было выяснено, что в основе механизма действия препарата Траумель® С лежат активация синтеза ряда медиаторов (марезинов, резолвинов, протектинов), уменьшение уровня провоспалительных факторов без подавления циклооксигеназы 2, которая необходима для синтеза простагландина Е<sub>2</sub> и физиологического течения воспаления с дальнейшим восстановлением гомеостаза. Препарат Цель® Т на молекулярном уровне приводил к снижению уровня металлопротеиназы 13 и увеличению содержания проколлагена 2-го типа. Кроме того, были выявлены противовоспалительный эффект и замедление не-ангиогенеза, что чрезвычайно важно при ОА и хроническом воспалении.

Профессор Л.И. Алексеева представила также результаты многоцентрового исследования, проведенного в России в 2023 г. с участием НИИР им. В.А. Насоновой. Была рассмотрена возможность применения препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с ОА II–III стадии по Kellgren–Lawrence и подтвержденным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Больным внутримышечно вводили Траумель® С по 2,2 мл (1 ампула) 3 раза в неделю и Цель® Т по 2,2 мл (1 ампула) 2 раза в неделю в течение 2 нед, затем до 84-го дня пациенты принимали Цель® Т по 1 таблетке 3 раза в день

Оценка симптомов ОА (боли, скованности, функциональной недостаточности) по WOMAC на фоне такой терапии



**Рис. 2.** Динамика симптомов (боль, скованность, функциональная недостаточность) по WOMAC у пациентов с ОА коленного сустава при терапии препаратами Траумель® С и Цель® Т. \* – статистически значимое улучшение на момент визитов 1, 2, 3 и 5 по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,0001$ )

**Fig. 2.** Dynamics of symptoms (pain, stiffness, functional impairment) according to WOMAC in patients with knee OA during therapy with Traumeel® S and Zeel® T. \* – statistically significant improvement at visits 1, 2, 3 and 5 compared to baseline ( $p < 0,0001$ )

показала статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем (рис. 2).

Наблюдавшееся в данной работе уменьшение боли и других клинических признаков ОА (скованности, ограничения физической активности) позволяет сделать вывод о возможности назначения данной схемы при ОА, в том числе пациентам с коморбидной патологией, а также с повышенным риском развития НЯ (гастропатии, артериальная гипертензия) при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

При этом продемонстрирован высокий профиль безопасности терапии, так как не зарегистрировано серьезных НЯ, связанных с препаратами. Отдельно отмечено, что при использовании схемы Траумель® С + Цель® Т 18% пациентов не нуждались в анальгетиках, а в остальных случаях данные препараты применялись эпизодически. И, что немаловажно, приверженность терапии оказалась очень высокой – почти 95%.

Профессор Л.И. Алексеева отметила, что на Совете экспертов по результатам этого исследования было рекомендовано включение данной схемы терапии в практику, и это особенно важно для пациентов с коморбидной патологией и противопоказаниями для назначения системных НПВП.

Особая ценность применения многокомпонентных препаратов заключается в уменьшении полипрагмазии, так как именно эта проблема выходит на первый план при коморбидности и создает сложности и для врача, затрудняя подбор терапии, и для пациента, увеличивая риск развития НЯ.

Во второй части симпозиума были проведены два мастер-класса, во время которых были продемонстрированы различные методики реабилитации при ОА.

В.В. Арьков, профессор, д.м.н., заведующий отделением физиотерапии и лечебной физкультуры Клиники спортивной медицины (филиал №1, Москва), акцентировал внимание слушателей на том, что основой для сохранения и восстановления здоровья суставов является движение, при этом физические упражнения имеют первый уровень доказательности во всех клинических рекомендациях. Выделяют три группы факторов, которые входят в комплексный реабилитационный подход: аэробная нагрузка, усиление ключевых мышц и коррекция нарушенной биомеханики.

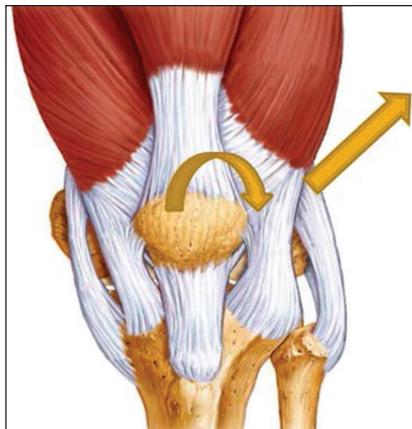


Рис. 3. Типичное смещение надколенника кнаруже-вверх (левый коленный сустав)

Fig. 3. Typical lateral upward displacement of the patella (left knee joint)

Особенности диагностики имеющихся нарушений и их реабилитации были разобраны на примере коленного сустава. Так, профессор В.В. Арьков указал, что при обследовании пациента важно учитывать феномен децентрализации надколенника, который наблюдается при слабости внутренней широкой мышцы бедра (рис. 3). Смещение надколенника провоцирует травматизацию хряща, отек и воспаление, а это приводит к прогрессированию ОА. Были продемонстрированы возможные методики, упражнения, техники реабилитации. Отмечен важный момент – при любых упражнениях пациенту с ОА необходимо избегать боли, поскольку такая нагрузка уже является травмирующей. Профессор А.М. Лиля согласился с тем, что при подборе физической нагрузки всегда нужно руководствоваться здравым смыслом.

Следующий мастер-класс был посвящен техникам применения локальной инъекционной терапии при хронической боли у пациентов с ОА и энтезопатиями. Его провел А.Н. Торгашин, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России (ЦИТО, Москва). Сегодня инъекционная терапия включает очень много препаратов и зарекомендовала себя как достаточно эффективный метод. Однако не стоит применять даже лучшие методы у всех пациентов, необходим индивидуальный подход и учет взаимодействия лекарственных средств. А.Н. Торгашин отметил, что препарат Траумель® С используется в практике ЦИТО с 1995 г. Сначала он нашел применение в спортивной медицине, а затем был внедрен в клиническую практику травматологов для лечения пациентов с ОА. Препарат оказался эффективным при добавлении в другие схемы инъекционной терапии. Эксперт продемонстрировал методики внутри- и околосуставного введения препаратов.

В заключение председатели симпозиума подчеркнули, что его программа была насыщенной и разноплановой, включала теоретические и практические вопросы комплекс-

ного подхода к терапии ОА и системной медицины. Интерес к новым возможностям лечения ОА у практикующих врачей вызван тем, что это – чрезвычайно распространенное заболевание и раннее начало и грамотно подобранные схемы терапии позволяют существенно улучшить качество жизни пациентов и отдалить сроки эндопротезирования суставов.

